

(19)日本国特許庁（J P）

(12) 公 開 特 許 公 報（A）

(11)特許出願公開番号

特開平11－80131

(43)公開日 平成11年(1999) 3 月26日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 D 239/74		C 0 7 D 239/74	
A 6 1 K 31/505	A D U	A 6 1 K 31/505	A D U
31/515	A E D	31/515	A E D
31/52	A B E	31/52	A B E
	A B X		A B X
審査請求 未請求 請求項の数 5 F D （全 235 頁） 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願平9－251348	(71)出願人	000005968 三菱化学株式会社 東京都千代田区丸の内二丁目5番2号
(22)出願日	平成9年(1997)9月1日	(72)発明者	北野 靖典 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社横浜総合研究所内
		(72)発明者	河原 英治 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社横浜総合研究所内
		(72)発明者	高柳 久男 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社横浜総合研究所内
		(74)代理人	弁理士 長谷川 曉司
		最終頁に続く	

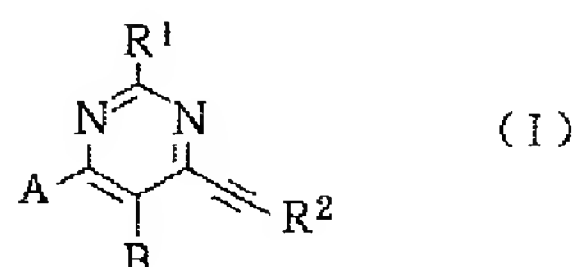
(54)【発明の名称】 エチニルピリミジン誘導体

(57)【要約】

【課題】 強力なチロシンキナーゼ阻害活性及び癌細胞増殖抑制作用を有し、制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤、または癌細胞増殖抑制薬として有用な新規な化合物を提供する。

【解決手段】 下記一般式（I）で表される新規なエチニルピリミジン誘導体。

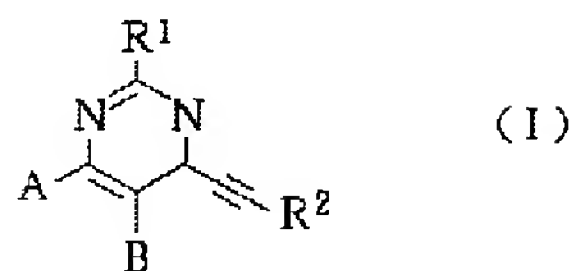
【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式（I）

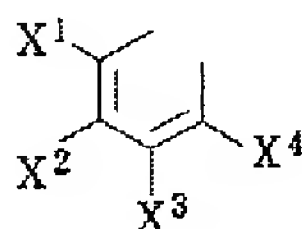
【化1】



〔但し、上記一般式（I）中、A、Bはそれぞれ独立して（1）ニトロ基；（2） $-(CH_2)_{n'} NR^3 R^4$

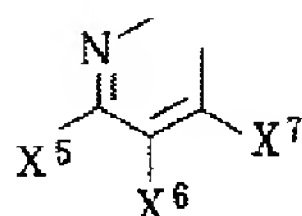
（式中、 n' は0または1を表し、 R^3 、 R^4 はそれぞれ独立して（a）水素原子；または（b）カルボキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す）；またはA、Bが一緒になって環を形成し、（3）

【化2】



〔式中、 $X^1 \sim X^4$ はそれぞれ独立して（a）水素原子、（b）ハロゲン原子、（c）ニトロ基、（d） $-OR'$ （式中、 R' は（i）酸素原子を1個含んでいてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、または（ii） $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基、アミノ基もしくはモルホリノ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す）、（e） $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表すか、または（f）隣接する置換基が一緒になって環を形成し、 $C_1 \sim C_5$ のオキシアルキレン基を表す）；（4）

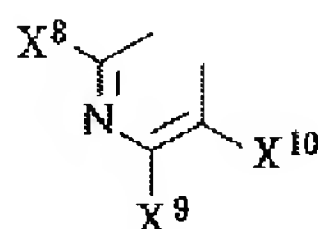
【化3】



（式中、 $X^5 \sim X^7$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す）；

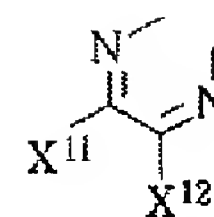
（5）

【化4】



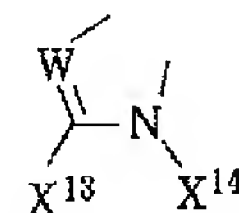
（式中、 $X^8 \sim X^{10}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基、または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す）；（6）

【化5】



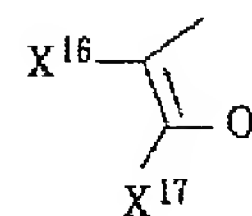
（式中、 X^{11} および X^{12} は水素原子；もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す）；（7）

【化6】



〔式中、Wは窒素原子または $C-X^{15}$ （式中、 X^{15} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す）を表し、 X^{13} および X^{14} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す〕；（8）

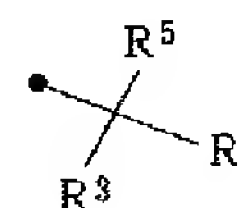
【化7】



（式中、 X^{16} および X^{17} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す）を表し、

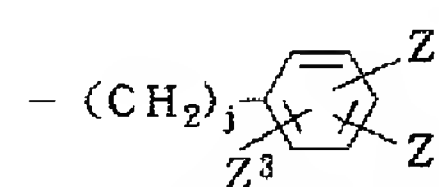
R^1 は（1）水素原子；（2）ハロゲン原子；（3）ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基；（4）フェニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基；（5）カルボキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基；（6）ヒドロキシル基；または（7） $C_1 \sim C_5$ のアルキル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルカノイル基で置換されていてもよいアミノ基を表し、 R^2 は（1）

【化8】



〔式中、 R^3 、 R^4 はそれぞれ独立して、（a）水素原子；（b）ハロゲン原子、ピリジル基、ピリダジニル基、もしくは $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基；（c） $-COR^6$ （式中、 R^6 は（i）ヒドロキシル基；（ii） $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基；（iii） $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基；または（iv）ハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表す）；（d）


【化9】



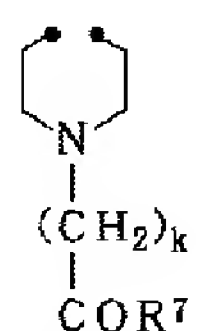
（式中、 j は0、1、2または3を表し、 Z^1 、 Z^2 、

Z³ はそれぞれ独立して、(i) 水素原子；(ii) ハロゲン原子；(iii) ヒドロキシル基；(iv) C₁ ~ C₅ のアルコキシ基；または (v) C₁ ~ C₅ のアルコシカルボニル基を表す)；または、R³、R⁴ が互いに環を形成し、(e) (i) C₁ ~ C₅ のアルキル基、または (ii) - (CH₂)_n R²⁰ (式中、n は 0、1 または 2 を表し、R²⁰ はカルボキシル基を表すか、またはカルボキシル基もしくは C₁ ~ C₅ のアルコシカルボニル基で置換されていてもよい C₃ ~ C₈ のシクロアルキル基を表す) で置換されていてもよいアミノ基；(f)

【化 1 0】


(式中、R²¹ はカルボキシル基または C₁ ~ C₅ のアルコシカルボニル基を表す)；(g)

【化 1 1】

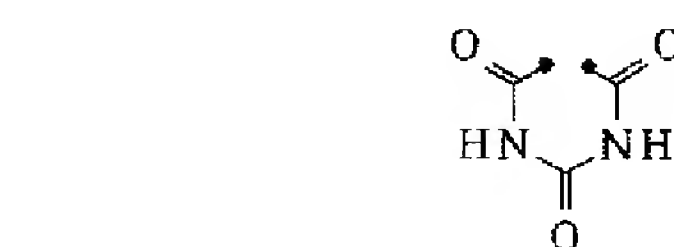

(式中、k は 1、2、3 または 4 を表し、R⁷ は (i) ヒドロキシル基；(ii) ヒドロキシル基もしくは C₁ ~ C₅ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；または (iii) C₁ ~ C₅ のアルコキシ基を表す)；(h)

【化 1 2】



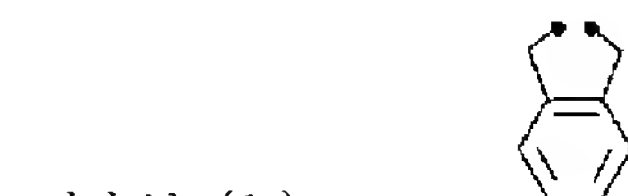
(i)

【化 1 3】

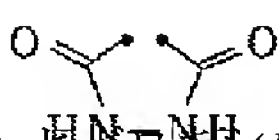


(j)

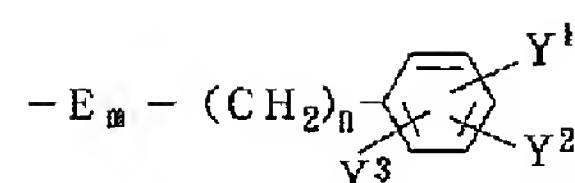
【化 1 4】



【化 1 5】


を表す。R⁵ は (a) ヒドロキシル基；(b) C₁ ~ C₅ のアルキル基；(c) C₁ ~ C₅ のアルコシカルボニル基；(d) C₁ ~ C₅ のアルカノイルオキシ基；(e) カルボキシル基；(f)


【化 1 6】



[式中、m は 0 または 1 を表し、n は 0、1、2 または 3 を表し、E は (i) 酸素原子；(ii) -NHSO₂-；(iii) -NHCO-；または (iv) -NR⁷- (式中、R⁷ は 1) 水素原子；2) C₁ ~ C₅ のアルキル基；もしくは 3) ヒドロキシル基、カルボキシル基、もしくは C₁ ~ C₅ のアルコシカルボニル基で置換されていてもよい C₁ ~ C₅ のアルキル基を表す) を表し、Y¹、Y²、Y³ はそれぞれ独立して、(i) 水素原子；(ii) ハロゲン原子；(iii) ヒドロキシル基；

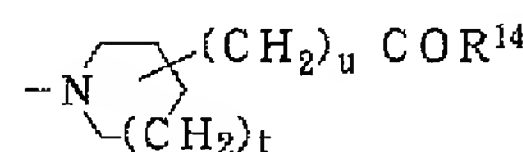
(iv) C₁ ~ C₅ のアルキル基；または (v) C₁ ~ C₅ のアルコキシ基を表す]；(g) -O-(CO)_p-G-COR⁸ [式中、p は 0 または 1 を表し、G は (i) ヒドロキシル基もしくはアセトキシ基で置換されていてもよい C₁ ~ C₅ のアルキレン基；または (ii)

【化 1 7】


を表し、R⁸ は (i) ヒドロキシル基；(ii) C₁ ~ C₅ のアルコキシ基；または (iii) C₁ ~ C₅ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す]；(h) -NR⁹R¹⁰ [式中、R⁹、R¹⁰ はそれぞれ独立して、

(i) 水素原子；(ii) C₁ ~ C₅ のアルキル基；(iii) C₁ ~ C₅ のアルコシカルボニル基で置換されていてもよい C₃ ~ C₈ のシクロアルキル基；または (iv) - (CO)_q-L- (CO)_rR¹¹ [式中、q および r は 0 または 1 を表し、L は 1) ヒドロキシル基もしくはアセトキシ基で置換されていてもよく、酸素原子を介していてもよい C₁ ~ C₅ のアルキレン基；または 2) C₃ ~ C₈ のシクロアルキレン基を表し、R¹¹ は 1) ヒドロキシル基；2) C₁ ~ C₂₀ のアルコキシ基；3) ピバロイルオキシメトキシ基；または 4) -NR¹²R¹³ (式中、R¹² は a) 水素原子；b) ヒドロキシル基；または c) C₁ ~ C₅ のアルキル基を表し、R¹³ は a) 水素原子；b) フェニル基、カルボキシル基もしくはヒドロキシル基で置換されていてもよい C₁ ~ C₅ のアルキル基；c) C₁ ~ C₇ のアルコシカルボニル基；d) シアノ基；e) フェニル基もしくは C₁ ~ C₅ のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；f) フェニル基もしくは C₁ ~ C₅ のアルキル基で置換されていてもよいスルホニル基；または g) C₁ ~ C₅ のアルカノイル基を表す)] を表すか、または R⁹、R¹⁰ が一緒になって環を形成し、(v)

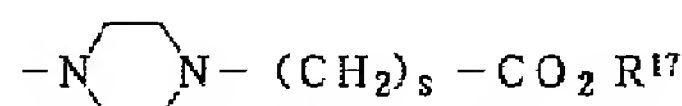
【化 1 8】



[式中、t および u は 0、1 または 2 を表し、R¹⁴ は

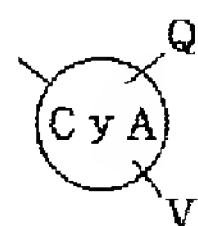
1) ヒドロキシ基；2) $C_1 \sim C_{20}$ のアルコキシ基；
3) ピバロイルオキシメトキシ基；4) $-NR^{15}R^{16}$
(式中、 R^{15} はa) 水素原子；b) ヒドロキシ基；
またはc) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表し、 R^{16} はa)
水素原子；b) フェニル基、カルボキシ基および／ま
たはヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$
のアルキル基；またはc) シアノ基を表す) ； (vi)

【化19】



〔式中、sは0、1、または2を表し、 R^{17} は1) ヒド
ロキシ基；2) $C_1 \sim C_{20}$ のアルコキシ基；3) ピバ
ロイルオキシメトキシ基；または4) ヒドロキシ基も
しくは $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよい
アミノ基を表す〕を表す〕を表す>を表すか、または、
(2)

【化20】



(式中、CyAはベンゼン環、ピリジン環、またはピロ
ール環を表し、Qはハロゲン原子で置換されていてもよ
いフェニル基を表し、Vは(1) 水素原子、(2) C_1
 $\sim C_5$ のアルコキシカルボニル基、(3) カルボキシ
基、または(4) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基
もしくはカルボキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim$
 C_5 のアルキル基を表す) を表す〕で表されるエチニル
ピリミジン誘導体並びにそれらの水和物、薬理的に許
容される塩、光学活性形、ラセミ体およびジアステレオ
マー混合物。

【請求項2】 一般式〔I〕中、A、Bが一緒になって
環を形成していることを特徴とする請求項1記載のエチ
ニルピリミジン誘導体、並びに、それらの水和物、薬理
学的に許容される塩、光学活性体、ラセミ体、及びジア
ステレオマー混合物。

【請求項3】 請求項1または2に記載の化合物および
薬理的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項4】 チロシンキナーゼの活性の亢進に起因す
る疾患に対する予防及び／又は治療剤として使用される
請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】 制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害
剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤または癌細胞増殖抑制薬
として使用される請求項3記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、新規なエチニルピ
リミジン誘導体に関する。さらに詳しくは、本発明はチ
ロシン特異的プロテインキナーゼ（以下、チロシンキナ
ーゼ）阻害活性を有するエチニルピリミジン誘導体に関

する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 癌の
化学療法においては、DNA合成を阻害する薬剤や細胞
分裂を阻害する薬剤が多く用いられている。これらの薬
剤は一般には細胞に対し毒性を示し、急速に分裂する癌
細胞に対しその作用が有効である場合もあるが、多くの
場合その作用が癌細胞に限定されないため強い毒性を有
し、その結果それに基づく副作用が大きな問題になって
いるのが現状である。

【0003】 チロシンキナーゼは細胞の分化・増殖や細
胞内情報伝達機構において中心的な機能を司ることが良
く知られている。したがって細胞内チロシンキナーゼ活
性の制御の破綻は細胞の分化増殖機構や細胞情報伝達機
構の異常をもたらし、多くの疾患の発症に直接的に関与
するものと考えられている。例えば動脈硬化 (Am.

J. Physiol. 1991, 260 (4-part
1), C721-C730.) ; Biochem. Bi
ophys. Res. Commun. 1993, 192
(3), 1319-1326. 等)、血小板凝集 (FE
BS Letters. 1990, 263 (1), 10
4-108. ; FEBS Letters. 1992,
309 (1), 10-14. 等)、免疫異常 (FEBS
Letters. 1991, 279 (2), 319-
322. ; J. Immunol. 1991, 146
(9), 2965-2971. ; Nature, 199
2, 358, 253-255. 等)、乾癬 (J. Inv
est. Dermatol. 1990, 95, 75-9
5) ; 炎症 (Molecular Pharmacol
ogy. 1990, 37, 519-525. ; Inte
rnational Immunology. 199
2, 4 (4), 447-453. 等) 等である。またチ
ロシンキナーゼ活性は正常細胞に比べ、より頻繁に腫瘍
細胞において検出されることも知られている (Cel
l, 1987, 50, 823)。なかでもHER2、E
GFレセプター等の増殖因子受容体チロシンキナーゼは
癌の形成への関与が大きいことが明らかとなってきたお
り、臨床的にもヒト癌細胞においてこの受容体チロシン
キナーゼ活性が特に亢進していることも見いだされてい
る (Cancer Res. 1991, 51, 4430
-4435 ; Cancer Res. 1992, 52,
3636-3641. ; Cancer Chemoth
er. Pharmacol. 1993, 32, 1-1
9. 等)。さらに、脳、肺、胃腸、頭頸部、膀胱、前立
腺、卵巣、食道、子宮等、数多くの腫瘍においてHER
2、EGFレセプターのチロシンキナーゼが過剰に発現
していることも示されている (Med. Bull., 1
991, 47, 87 ; Expert. Opin. Inv
est. Drugs, 1994, 3 (6), 577-5
95 ; 特開平5-208911)。また癌の転移に関係

の深い血管新生においてもEGFレセプターの関与が示されている(J. Biol. Chem. 1995, 129, 895-898; Cancer Res. 1995, 55, 3772-3776)。従って、チロシンキナーゼ活性を阻害する薬剤が動脈硬化等の上記に示したチロシンキナーゼが関与する疾患の予防や治療の他、新しい作用機序を有し、多くの癌種に適応しうる副作用の少ない制癌剤として有用であると考えられる。

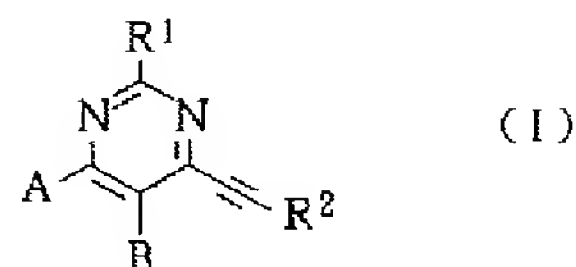
【0004】従来のチロシンキナーゼ阻害物質としては、例えば、アーブスタチン(Erbstatin)、ラベンダスチン(Lavendustin)、ハービマイシンA(HerbimycinA)、ゲニステイン(Genistein)、ベンジリデンマロノニトリル誘導体(特開平2-138238号公報)、 α -シアノケイ皮酸アミド誘導体(特開昭62-39523号公報)、3, 5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシスチレン誘導体(特開昭62-39522号公報)、3, 5-tert-ブチル-4-ヒドロキシスチレン誘導体(特開昭62-39523号公報)等が挙げられ、また最近では、キナゾリン誘導体(特開平6-73025号公報、特開平5-208911号公報)に代表されるジアリルアミン化合物(Exp. Opin. Ther. Patents, 1995, 5(12), 1245-57; ibid, 805-817)が報告されている。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意検討の結果、特定構造のエチニルピリミジン誘導体が強力なチロシンキナーゼ阻害活性と癌細胞増殖抑制作用を有することを見出し、本発明に到達した。即ち、本発明の要旨は、下記一般式(I)で表されるエチニルピリミジン誘導体並びにそれらの水和物、薬理学的に許容される塩、光学活性形、ラセミ体およびジアステレオマー混合物(以下、「本発明のエチニルピリミジン誘導体」ともいう)、

【0006】

【化21】

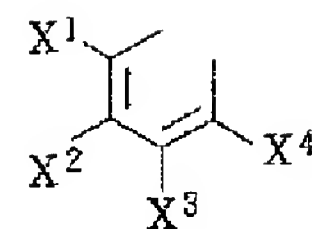


【0007】〔但し、上記一般式(I)中、A、Bはそれぞれ独立して(1)ニトロ基；(2) $-(CH_2)_{n'}NR^3R^4$ (式中、 n' は0または1を表し、 R^3 、 R^4 はそれぞれ独立して(a)水素原子；または(b)カルボキシ基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)；またはA、Bが一緒になって環を形成し、

(3)

【0008】

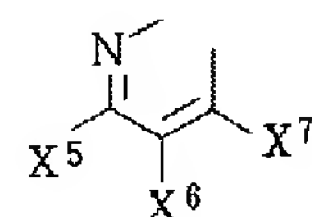
【化22】



【0009】〔式中、 $X^1 \sim X^4$ はそれぞれ独立して(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、(c)ニトロ基、(d) $-OR'$ (式中、 R' は(i)酸素原子を1個含んでいてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、または(ii) $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、アミノ基もしくはモルホリノ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)、(e) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表すか、または(f)隣接する置換基が一緒になって環を形成し、 $C_1 \sim C_5$ のオキシアリレン基を表す)；(4)

【0010】

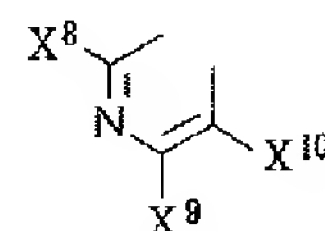
【化23】



【0011】〔式中、 $X^5 \sim X^7$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す)；(5)

【0012】

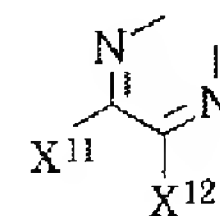
【化24】



【0013】〔式中、 $X^8 \sim X^{10}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す)；(6)

【0014】

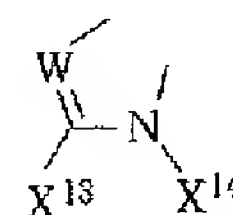
【化25】



【0015】〔式中、 X^{11} および X^{12} は水素原子；もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)；(7)

【0016】

【化26】

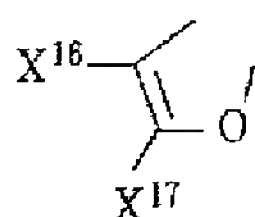


【0017】〔式中、Wは窒素原子または $C-X^{15}$ (式

中、 X^{15} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)を表し、 X^{13} および X^{14} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す] ; (8)

【0018】

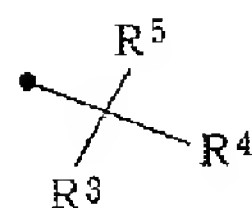
【化27】



【0019】(式中、 X^{16} および X^{17} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)を表し、 R^1 は(1)水素原子；(2)ハロゲン原子；(3)ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基；(4)フェニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基；(5)カルボキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基；(6)ヒドロキシル基；または(7) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルカノイル基で置換されていてもよいアミノ基を表し、 R^2 は(1)

【0020】

【化28】

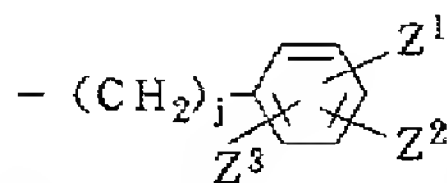


【0021】<式中、 R^3 、 R^4 はそれぞれ独立して、(a)水素原子；(b)ハロゲン原子、ピリジル基、ピリダジニル基、もしくは $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基；

(c) $-COR^6$ (式中、 R^6 は(i)ヒドロキシル基；(ii) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基；(iii) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基；または(iv)ハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表す)；(d)

【0022】

【化29】

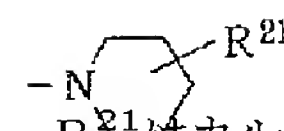


【0023】(式中、 j は0、1、2または3を表し、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 はそれぞれ独立して、(i)水素原子；(ii)ハロゲン原子；(iii)ヒドロキシル基；(iv) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基；または(v) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基を表す)；または、 R^3 、 R^4 が互いに環を形成し、(e)(i) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、または(ii) $-(CH_2)_n-R^{20}$ (式中、 n は0、1または2を表し、 R^{20} はカルボキシル基を表すか、またはカルボキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基を表す)で置換されていてもよい

アミノ基；(f)

【0024】

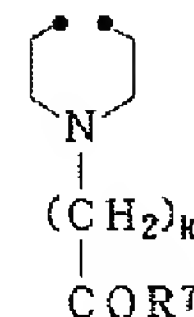
【化30】



【0025】(式中、 R^{21} はカルボキシル基または $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基を表す)；(g)

【0026】

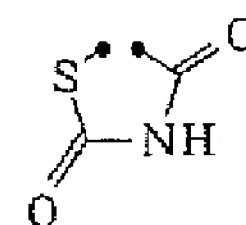
【化31】



【0027】(式中、 k は1、2、3または4を表し、 R^7 は(i)ヒドロキシル基；(ii)ヒドロキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；または(iii) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基を表す)；(h)

【0028】

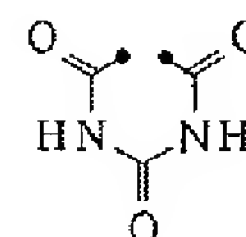
【化32】



【0029】(i)

【0030】

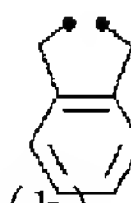
【化33】



【0031】(j)

【0032】

【化34】



【0033】；または(k)

【0034】

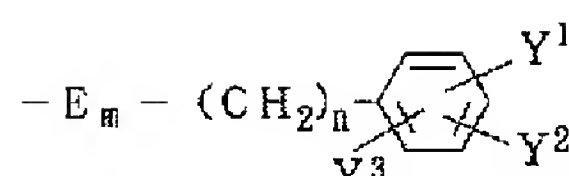
【化35】



【0035】を表す。 R^{22} は(NH_a)ヒドロキシル基；(b) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基；(c) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基；(d) $C_1 \sim C_5$ のアルカノイルオキシ基；(e)カルボキシル基；(f)

【0036】

【化36】



【0037】〔式中、mは0または1を表し、nは0、1、2または3を表し、Eは(i)酸素原子；(ii) $\text{—NHSO}_2\text{—}$ ；(iii) —NHCO— ；または(iv) $\text{—NR}^7\text{—}$ (式中、 R^7 は1)水素原子；2) $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキル基；もしくは3)ヒドロキシル基、カルボキシル基、もしくは $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキル基を表す)を表し、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 はそれぞれ独立して、(i)水素原子；(ii)ハロゲン原子；(iii)ヒドロキシル基；(iv) $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキル基；または(v) $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルコキシ基を表す〕；(g) $\text{—O—(CO)}_p\text{—G—COR}^8$ 〔式中、pは0または1を表し、Gは(i)ヒドロキシル基もしくはアセトキシ基で置換されていてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキレン基；または(ii)

【0038】

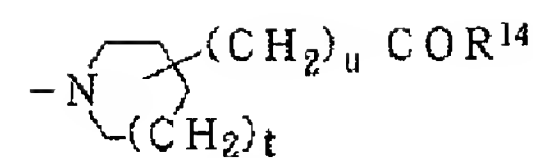
【化37】



【0039】を表し、 R^8 は(i)ヒドロキシル基；(ii) $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルコキシ基；または(iii) $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す〕；(h) $\text{—NR}^9\text{R}^{10}$ 〔式中、 R^9 、 R^{10} はそれぞれ独立して、(i)水素原子；(ii) $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキル基；(iii) $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ のシクロアルキル基；または(iv) $\text{—(CO)}_q\text{—L—(CO)}_r\text{—R}^{11}$ 〔式中、qおよびrは0または1を表し、Lは1)ヒドロキシル基もしくはアセトキシ基で置換されていてもよく、酸素原子を介していてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキレン基；または2) $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ のシクロアルキレン基を表し、 R^{11} は1)ヒドロキシル基；2) $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ のアルコキシ基；3)ピバロイルオキシメトキシ基；または4) $\text{—NR}^{12}\text{R}^{13}$ (式中、 R^{12} はa)水素原子；b)ヒドロキシル基；またはc) $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキル基を表し、 R^{13} はa)水素原子；b)フェニル基、カルボキシル基もしくはヒドロキシル基で置換されていてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキル基；c) $\text{C}_1\sim\text{C}_7$ のアルコキシカルボニル基；d)シアノ基；e)フェニル基もしくは $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；f)フェニル基もしくは $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキル基で置換されていてもよいスルホニル基；またはg) $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルカノイル基を表す)〕を表すか、または R^9 、 R^{10} が一緒になって環を形成し、(v)

【0040】

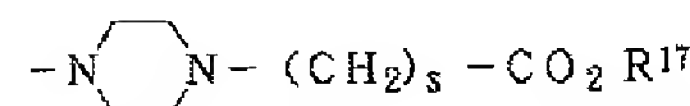
【化38】



【0041】〔式中、tおよびuは0、1または2を表し、 R^{14} は1)ヒドロキシル基；2) $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ のアルコキシ基；3)ピバロイルオキシメトキシ基；4) $\text{—NR}^{15}\text{R}^{16}$ (式中、 R^{15} はa)水素原子；b)ヒドロキシル基；またはc) $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキル基を表し、 R^{16} はa)水素原子；b)フェニル基、カルボキシル基および／またはヒドロキシル基で置換されていてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキル基；またはc)シアノ基を表す)〕；(vi)

【0042】

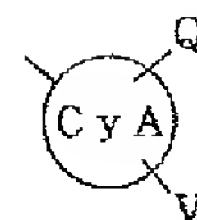
【化39】



【0043】〔式中、sは0、1、または2を表し、 R^{17} は1)ヒドロキシル基；2) $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ のアルコキシ基；3)ピバロイルオキシメトキシ基；または4)ヒドロキシル基もしくは $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す)を表す〕を表すか、または、(2)

【0044】

【化40】



【0045】〔式中、CyAはベンゼン環、ピリジン環、またはピロール環を表し、Qはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表し、Vは(1)水素原子、(2) $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルコキシカルボニル基、(3)カルボキシル基、または(4) $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルコキシカルボニル基もしくはカルボキシル基で置換されていてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル基を表す)を表す〕；これらの化合物および薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物に存する。本発明の医薬組成物は、チロシンキナーゼの活性の亢進に起因する疾患に対する予防及び／又は治療剤、具体的には、制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤、癌細胞増殖抑制薬として使用される。なお、以下、本発明においてはこれらを単に「チロシンキナーゼ阻害薬」ともいう。

【0046】

【発明の実施の形態】以下、本発明につき詳細に説明する。本発明の化合物は前記一般式(I)で表されるエチニルピリミジン誘導体である。一般式(I)において、定義されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル

基、i s o－プロピル基、n－ブチル基、i s o－ブチル基、s e c－ブチル基、t e r t－ブチル基、n－ペンチル基、ネオペンチル基等が挙げられ、C₁～C₅のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n－プロポキシ基、i s o－プロポキシ基、n－ブトキシ基、i s o－ブトキシ基、s e c－ブトキシ基、t e r t－ブトキシ基、n－ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基等が挙げられる。C₁～C₅のアルカノイル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基等が挙げられる。

【0047】また前記一般式（I）で表される本発明のエチニルピリミジン誘導体は、公知の方法により相当する酸または塩基によって塩に変換される。形成しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、あるいはぎ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、しゅう酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、4－トルエンスルホン酸、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等の有機酸の塩が

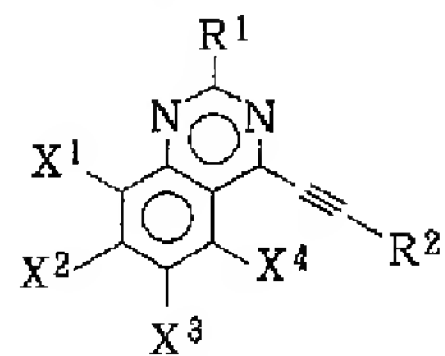
挙げられる。また、エチニルピリミジン誘導体がカルボン酸等の酸性基を有する場合には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属の塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属の塩、あるいは、アンモニウム塩、薬理学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシエチル）アミン、リジン、アルギニン、N－メチル－D－グルカミン等）の塩が挙げられる。なお、エチニルピリミジン誘導体第3級のアミノ基および／またピリジル基を有する場合には、それぞれ、アンモニウム塩、ピリジニウム塩を形成する場合もある。

【0048】なお、本発明のエチニルピリミジン誘導体は、水和物も形成することができる。以下、本発明の具体例を示す。以下、Meは、メチル基を、Etはエチル基を、Prはプロピル基を、Buはブチル基を、Phはフェニル基を表す。

【0049】

【表1】

表 - 1

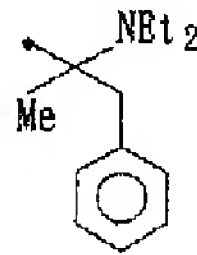


R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	H	OMe	H	
H	H	H	OEt	H	
H	H	H	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OEt	H	
H	H	OMe	O ⁿ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Bu	H	
H	H	OMe	OH	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁿ Pr	OMe	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	OMe	OMe	H	H	

【0050】

【表2】

表 - 1 (つづき)

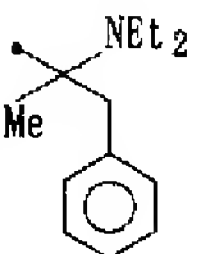
R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	O ⁱ Bu	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ -O		H	
H	H	H	O-CH ₂ -O		
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	O-(CH ₂) ₃ -O		H	
H	H	H	Cl	H	
H	H	Cl	Cl	H	
H	H	H	Br	H	
H	H	H	F	H	
H	H	Me	Me	H	
H	O-CH ₂ -O		H	H	
H	OEt	OEt	H	H	
H	H	H	OEt	OEt	
H	H	H	C ^t Bu	H	
H	H	O ^t Bu	OMe	H	
H	H	Et	Et	H	
H	H	Br	Br	H	
H	H	H	-NHMe	H	
H	H	-NHMe	H	H	
H	H	H	-NH ₂	H	
H	H	-NH ₂	H	H	

【表B】

【0051】

【表 3】

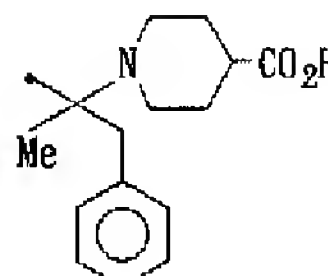
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	-NMe ₂	H	
H	H	-NMe ₂	H	H	
-NH ₂	H	OMe	OMe	H	
-NH ₂	H	OBt	OBt	H	
-NH ₂	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
-NH ₂	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
-NH ₂	H	O-CH ₂ -O		H	
-NH ₂	H	H	-NMe ₂	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	H	-NMe ₂	H	
Cl	H	OMe	OMe	H	
Cl	H	OBt	OBt	H	
-NMe ₂	H	OMe	OMe	H	
-NMe ₂	H	H	H	H	
-OMe	H	OMe	OMe	H	
OCH ₂ CO ₂ H	H	OMe	OMe	H	
OCH ₂ CO ₂ H	H	OBt	OBt	H	
Me	H	H	H	H	
Ph	H	OBt	OBt	H	
Ph	H	H	H	H	

【 0 0 5 2 】

【 表 4 】

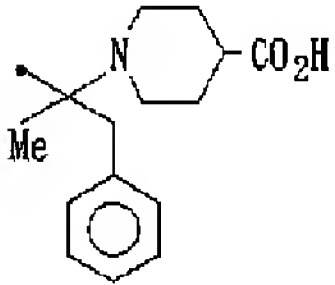
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	H	OMe	H	
H	H	H	OEt	H	
H	H	H	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OEt	H	
H	H	OMe	O ⁿ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Bu	H	
H	H	OMe	OH	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁿ Pr	OMe	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	OMe	OMe	H	H	
H	H	O ⁱ Bu	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ -O		H	
H	H	H	O-CH ₂ -O		
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	

【0053】

【表5】

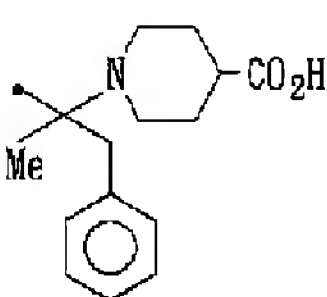
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	O-(CH ₂) ₃ -O	H	H	
H	H	H	Cl	H	
H	H	Cl	Cl	H	
H	H	H	Br	H	
H	H	H	F	H	
H	H	Me	Me	H	
H	O-CH ₂ -O		H	H	
H	OBt	OBt	H	H	
H	H	H	OBt	OBt	
H	H	H	O ^t Bu	H	
H	H	O ^t Bu	OMe	H	
H	H	Et	Et	H	
H	H	Br	Br	H	
H	H	H	-NMe	H	
H	H	-NMe	H	H	
H	H	H	-NH ₂	H	
H	H	-NH ₂	H	H	
H	H	H	-NMe ₂	H	
H	H	-NMe ₂	H	H	

【0054】

【表6】

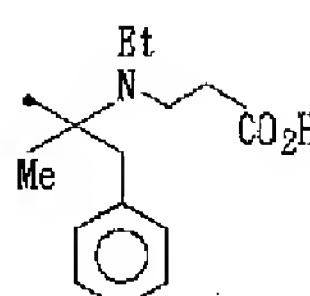
表 - I (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
-NH ₂	H	OMe	OMe	H	
-NH ₂	H	OEt	OEt	H	
-NH ₂	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
-NH ₂	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
-NH ₂	H	O-CH ₂ -O		H	
-NH ₂	H	H	-NMe ₂	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	H	-NMe ₂	H	
Cl	H	OMe	OMe	H	
Cl	H	OEt	OEt	H	
-NMe ₂	H	OMe	OMe	H	
-NMe ₂	H	H	H	H	
-OMe	H	OMe	OMe	H	
OCH ₂ CO ₂ H	H	OMe	OMe	H	
OCH ₂ CO ₂ H	H	OEt	OEt	H	
Me	H	H	H	H	
Ph	H	OEt	OEt	H	
Ph	H	H	H	H	

【0055】

【表7】

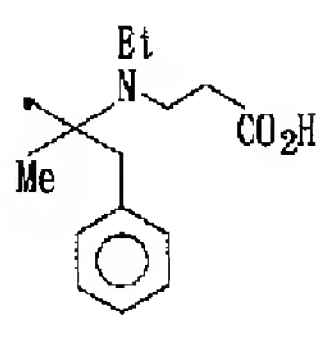
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	H	OMe	H	
H	H	H	OEt	H	
H	H	H	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OEt	H	
H	H	OMe	O ⁿ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Bu	H	
H	H	OMe	OH	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁿ Pr	OMe	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	OMe	OMe	H	H	
H	H	O ⁱ Bu	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ -O		H	
H	H	H	O-CH ₂ -O		
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	

【 0 0 5 6 】

【 表 8 】

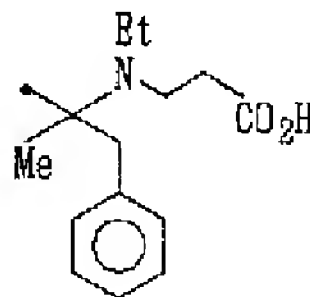
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	O-(CH ₂) ₃ -O		H	
H	H	H	Cl	H	
H	H	Cl	Cl	H	
H	H	H	Br	H	
H	H	H	F	H	
H	H	Me	Me	H	
H	O-CH ₂ -O		H	H	
H	OEt	OEt	H	H	
H	H	H	OEt	OEt	
H	H	H	O ^t Bu	H	
H	H	O ^t Bu	OMe	H	
H	H	Bt	Et	H	
H	H	Br	Br	H	
H	H	H	-NHMe	H	
H	H	-NHMe	H	H	
H	H	H	-NH ₂	H	
H	H	-NH ₂	H	H	
H	H	H	-NMe ₂	H	
H	H	-NMe ₂	H	H	

【0057】

【表9】

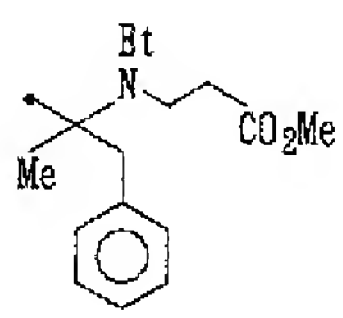
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
-NH ₂	H	OMe	OMe	H	
-NH ₂	H	OEt	OEt	H	
-NH ₂	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
-NH ₂	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
-NH ₂	H	O-CH ₂ -O		H	
-NH ₂	H	H	-NMe ₂	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	H	-NMe ₂	H	
Cl	H	OMe	OMe	H	
Cl	H	OEt	OEt	H	
-NMe ₂	H	OMe	OMe	H	
-NMe ₂	H	H	H	H	
-OMe	H	OMe	OMe	H	
OCH ₂ CO ₂ H	H	OMe	OMe	H	
OCH ₂ CO ₂ H	H	OEt	OEt	H	
Me	H	H	H	H	
Ph	H	OEt	OEt	H	
Ph	H	H	H	H	

【0058】

【表10】

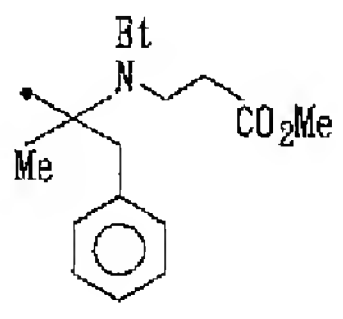
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	H	OMe	H	
H	H	H	OEt	H	
H	H	H	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OEt	H	
H	H	OMe	O ⁿ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Bu	H	
H	H	OMe	OH	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁿ Pr	OMe	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	OMe	OMe	H	H	
H	H	O ⁱ Bu	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ -O		H	
H	H	H	O-CH ₂ -O		
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	

【 0 0 5 9 】

【 表 1 1 】

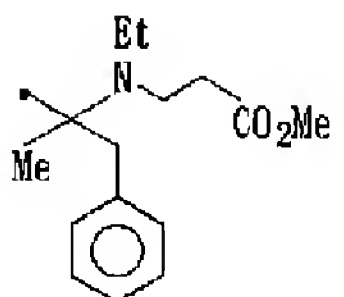
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	O-(CH ₂) ₃ -O		H	
H	H	H	Cl	H	
H	H	Cl	Cl	H	
H	H	H	Br	H	
H	H	H	F	H	
H	H	Me	Me	H	
H	O-CH ₂ -O		H	H	
H	OBt	OBt	H	H	
H	H	H	OEt	OEt	
H	H	H	O ^t Bu	H	
H	H	O ^t Bu	OMe	H	
H	H	Et	Bt	H	
H	H	Br	Br	H	
H	H	H	-NMe	H	
H	H	-NMe	H	H	
H	H	H	-NH ₂	H	
H	H	-NH ₂	H	H	
H	H	H	-NMe ₂	H	
H	H	-NMe ₂	H	H	

【 0 0 6 0 】

【 表 1 2 】

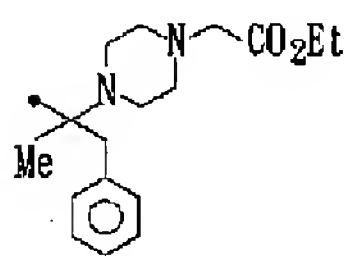
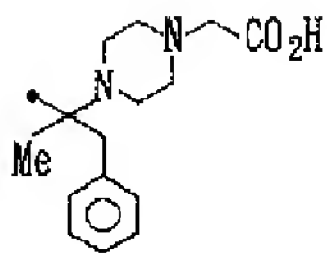
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
-NH ₂	H	OMe	OMe	H	
-NH ₂	H	OBt	OBt	H	
-NH ₂	H	OPr	OPr	H	
-NH ₂	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
-NH ₂	H	O-CH ₂ -O		H	
-NH ₂	H	H	-NMe ₂	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	H	-NMe ₂	H	
Cl	H	OMe	OMe	H	
Cl	H	OBt	OBt	H	
-NMe ₂	H	OMe	OMe	H	
-NMe ₂	H	H	H	H	
-OMe	H	OMe	OMe	H	
OCH ₂ CO ₂ H	H	OMe	OMe	H	
OCH ₂ CO ₂ H	H	OBt	OBt	H	
Me	H	H	H	H	
Ph	H	OBt	OBt	H	
Ph	H	H	H	H	

【0061】

【表13】

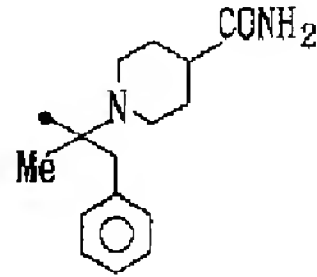
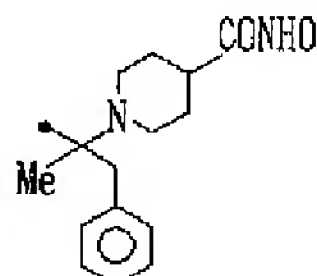
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OiPr	OiPr	H	
H	H	OMe	OiPr	H	
H	H	OMe	OBu	H	
H	H	OiPr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OiPr	H	
H	H	OMe	OiPr	H	
H	H	OiPr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【 0 0 6 2 】

【 表 1 4 】

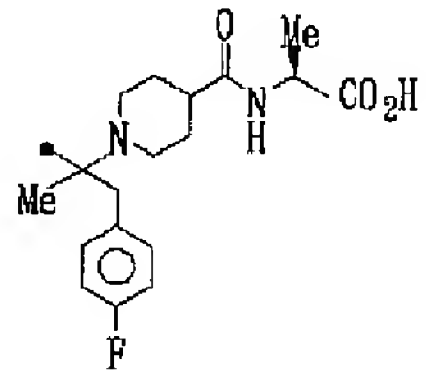
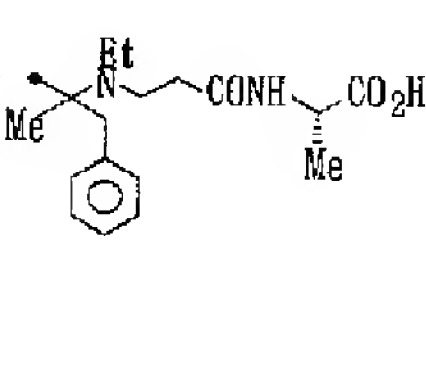
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ^t Bu	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0063】

【表15】

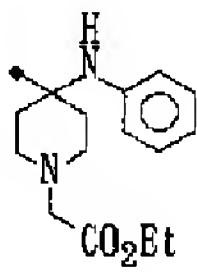
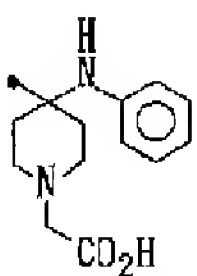
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ^t Bu	H	
H	H	O ^t Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -G		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0064】

【表16】

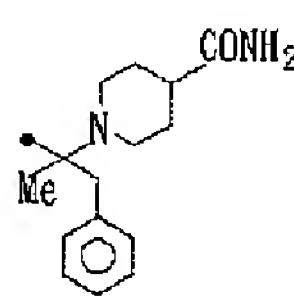
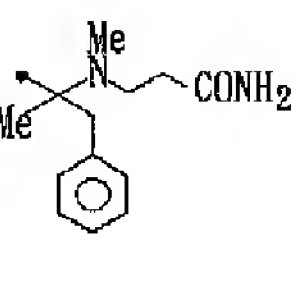
表 - 1 (つづき)

R1	X1	X2	X3	X4	R2
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OiPr	OiPr	H	
H	H	OMe	OiPr	H	
H	H	OMe	O ^t Bu	H	
H	H	OiPr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	OiPr	OiPr	H	
H	H	OMe	OiPr	H	
H	H	OiPr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0065】

【表17】

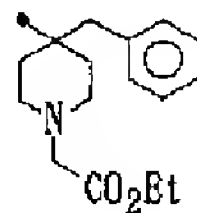
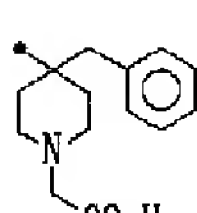
表 - 1 (つづき)

R1	X1	X2	X3	X4	R2
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OMe	tBu	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0066】

【表18】

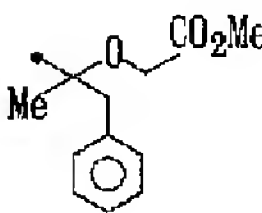
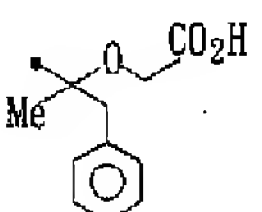
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OiPr	OiPr	H	
H	H	OMe	OiPr	H	
H	H	OMe	OBu	H	
H	H	OiPr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OiPr	OiPr	H	
H	H	OMe	OiPr	H	
H	H	OiPr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0067】

【表19】

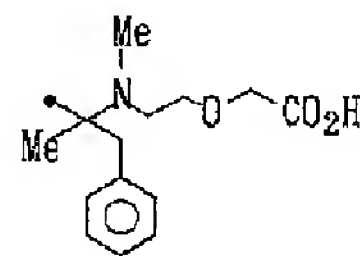
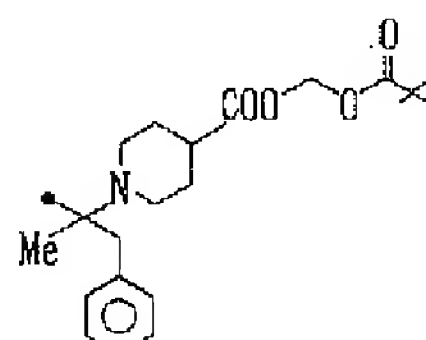
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OMe	OBu	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0068】

【表20】

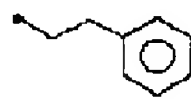
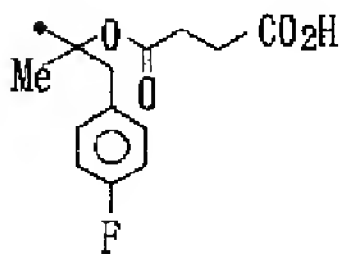
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ^t Bu	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
NE ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0069】

【表21】

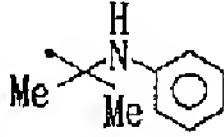
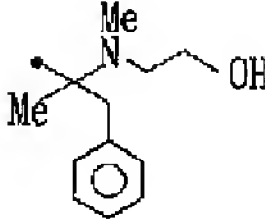
表 - 1 (つづき)

R1	X1	X2	X3	X4	R2
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OiPr	OiPr	H	
H	H	OMe	OiPr	H	
H	H	OMe	O ^t Bu	H	
H	H	OiPr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	OiPr	OiPr	H	
H	H	OMe	OiPr	H	
H	H	OiPr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0070】

【表22】

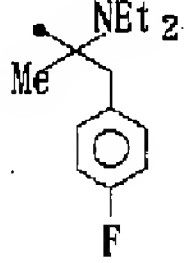
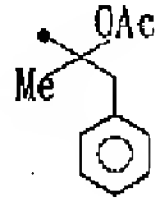
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ^t Bu	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【 0 0 7 1 】

【 表 2 3 】

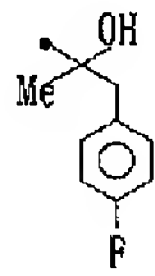
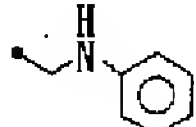
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ^t Bu	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【 0 0 7 2 】

【 表 2 4 】

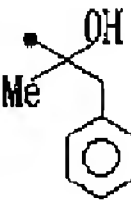

表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ^t Bu	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0073】

【表25】

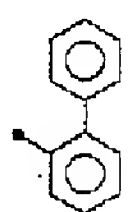
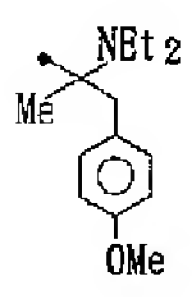
表 - 1 (つづき)

R1	X1	X2	X3	X4	R2
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OBt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ^t Bu	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OBt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OBt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【 0 0 7 4 】

【 表 2 6 】

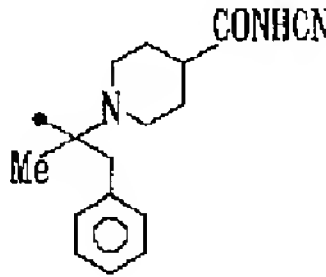
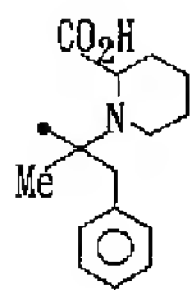
表 - 1 (つづき)

R1	X1	X2	X3	X4	R2
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ^t Bu	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OBt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0075】

【表27】

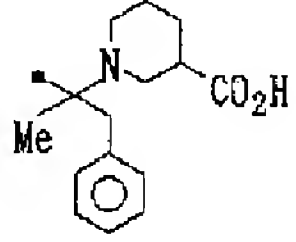
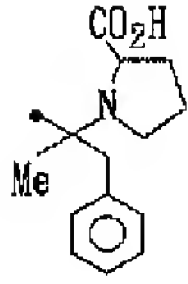
表 - 1 (つづき)

R1	X1	X2	X3	X4	R2
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OMe	OBu	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0076】

【表28】

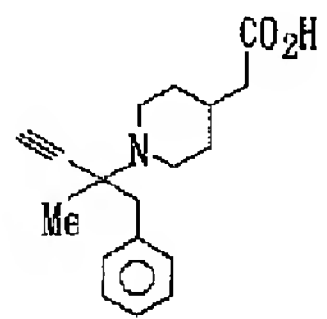
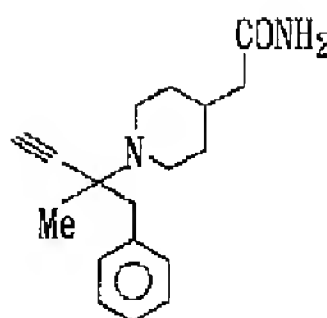
表 - 1 (つづき)

R1	X1	X2	X3	X4	R2
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OiPr	OiPr	H	
H	H	OMe	OiPr	H	
H	H	OMe	OBu	H	
H	H	OiPr	OMe	H	
H	H	-O-CH2O-		H	
H	H	O-(CH2)2-O		H	
H	H	H	NMe2	H	
H	H	NMe2	H	H	
NH2	H	OEt	OEt	H	
NH2	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OiPr	OiPr	H	
H	H	OMe	OiPr	H	
H	H	OiPr	OMe	H	
H	H	O-CH2O		H	
H	H	H	NMe2	H	
H	H	NMe2	H	H	
H	H	O-(CH2)2-O		H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH2	H	OMe	OMe	H	
NH2	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0077】

【表29】

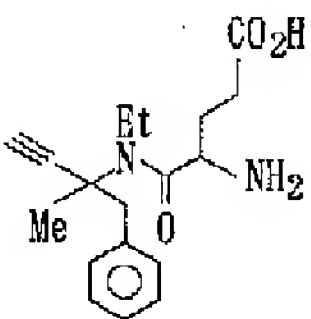
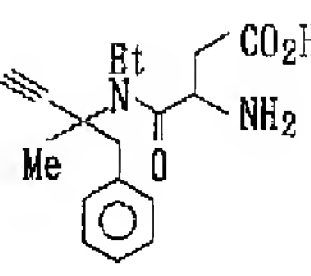
表 - I (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OiPr	OiPr	H	
H	H	OMe	OiPr	H	
H	H	OMe	O ^t Bu	H	
H	H	OiPr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OiPr	OiPr	H	
H	H	OMe	OiPr	H	
H	H	OiPr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【 0 0 7 8 】

【 表 3 0 】

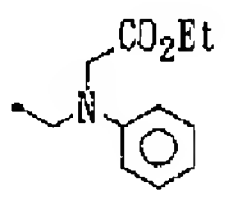
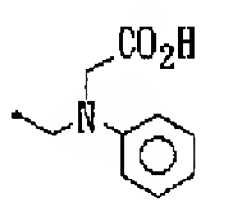
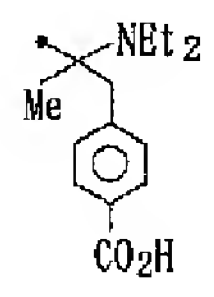
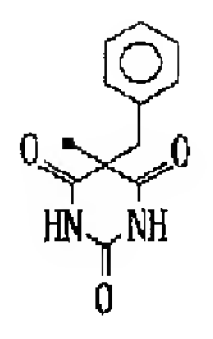
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ^t Bu	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0079】

【表31】

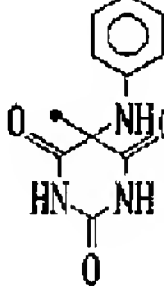
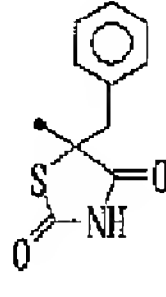
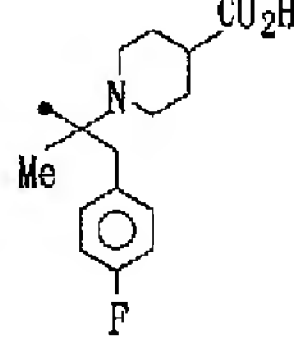
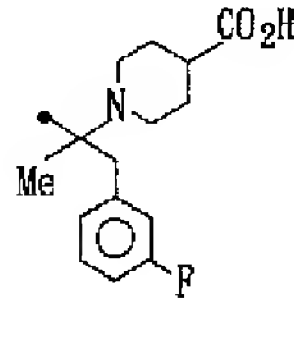
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【0080】

【表32】

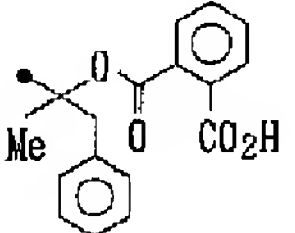
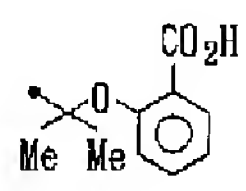
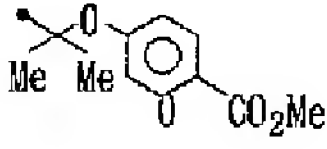
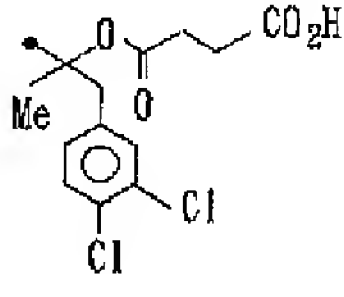
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【 0 0 8 1 】

【 表 3 3 】

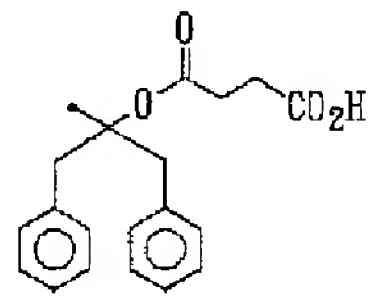
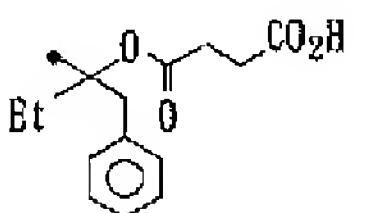
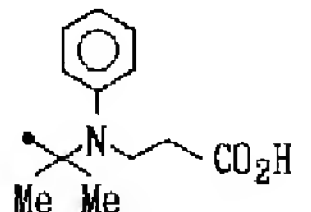
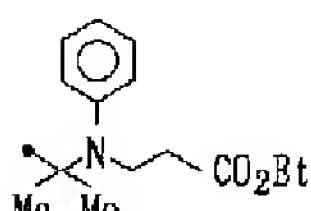
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【0082】

【表34】

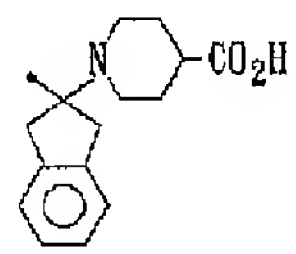
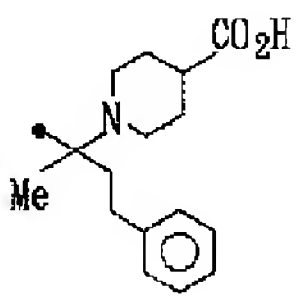
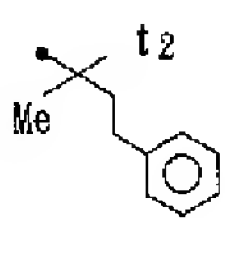
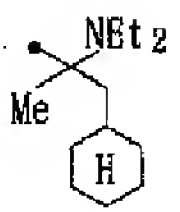
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【 0 0 8 3 】

【 表 3 5 】

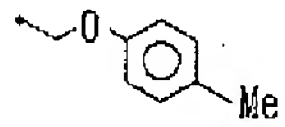
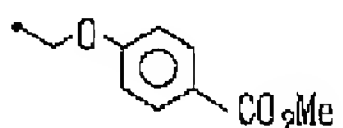
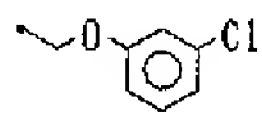
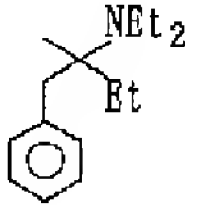
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【 0 0 8 4 】

【 表 3 6 】

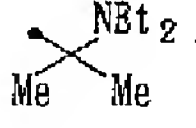
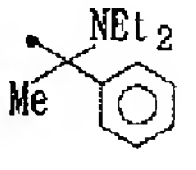
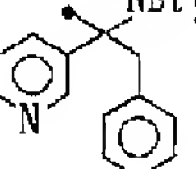
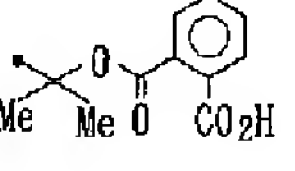
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【0085】

【表37】

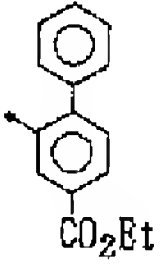
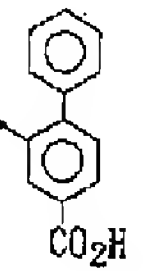
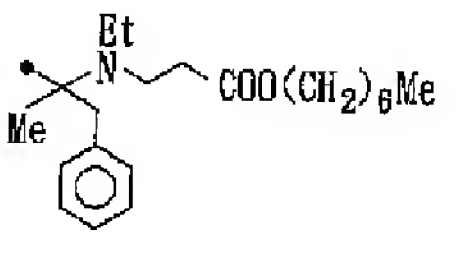
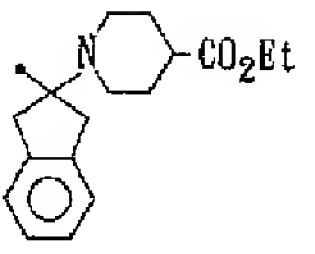
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【0086】

【表38】

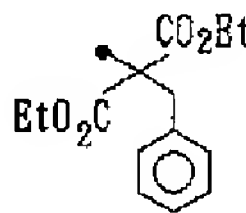
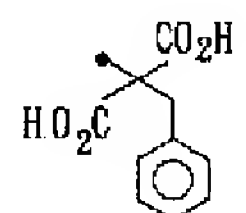
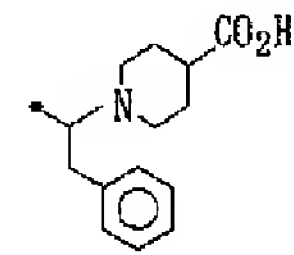
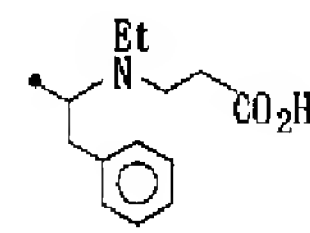
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【0087】

【表39】

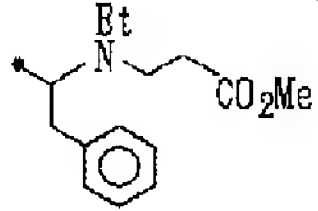
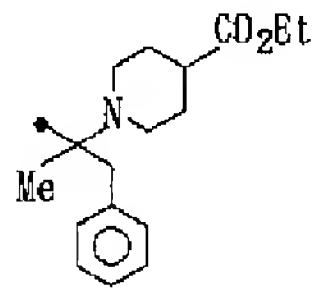
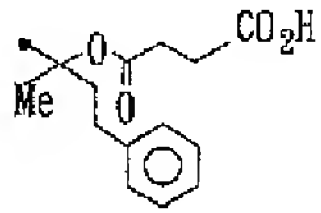
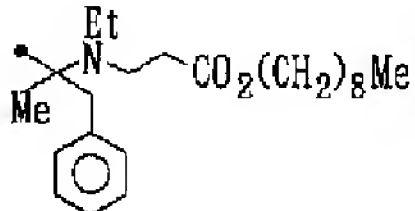
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【 0 0 8 8 】

【 表 4 0 】

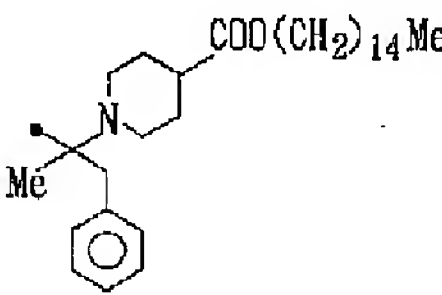
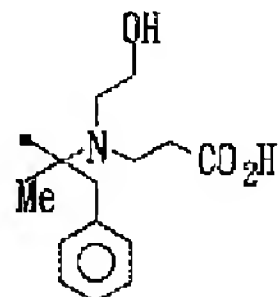
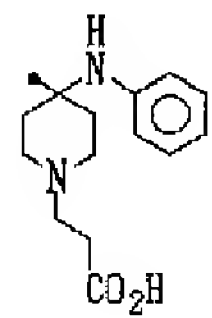
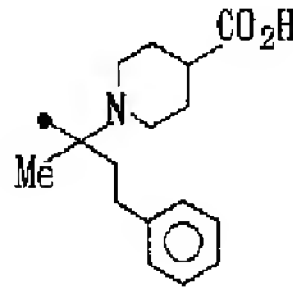
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【 0 0 8 9 】

【 表 4 1 】

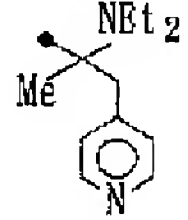
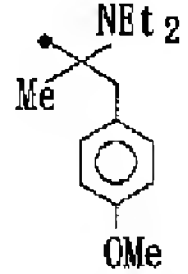
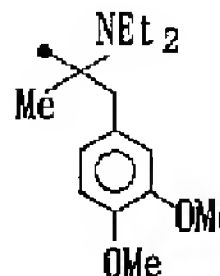
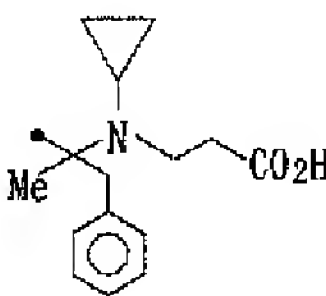
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【 0 0 9 0 】

【 表 4 2 】

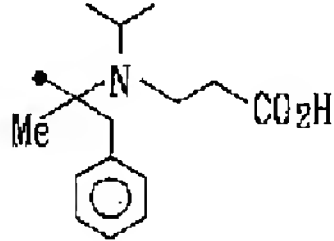
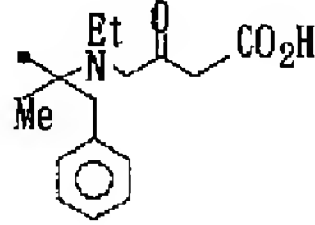
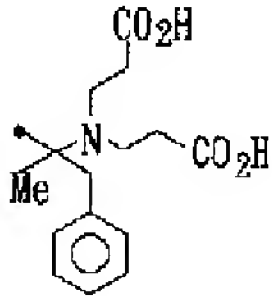
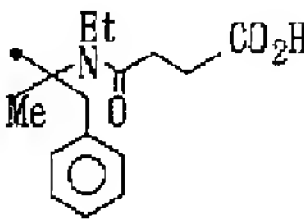
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【0091】

【表 4 3】

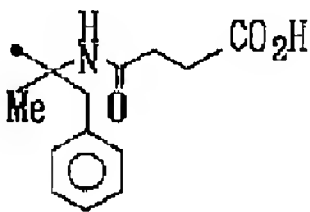
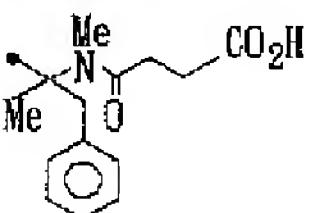
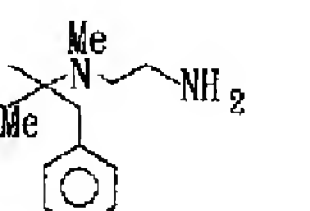
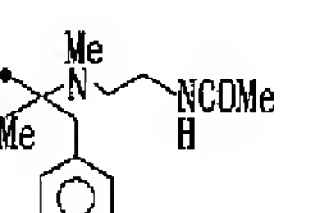
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【 0 0 9 2 】

【 表 4 4 】

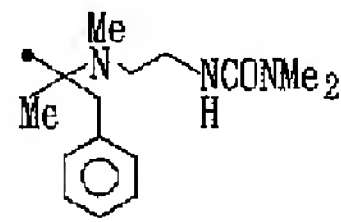
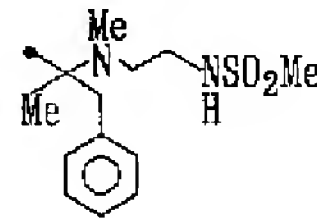
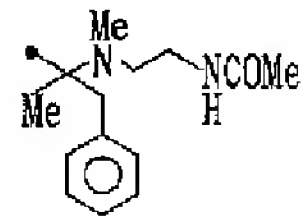
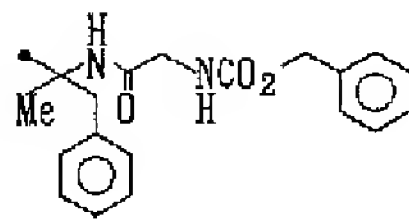
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【 0 0 9 3 】

【 表 4 5 】

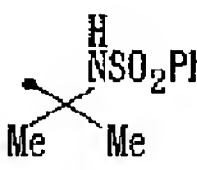
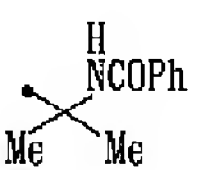
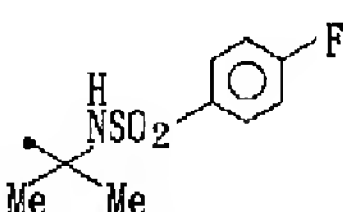
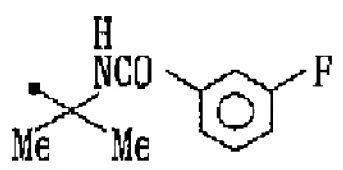
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【 0 0 9 4 】

【 表 4 6 】


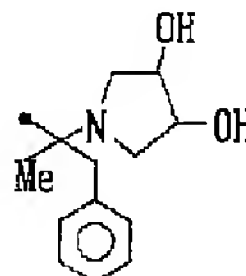
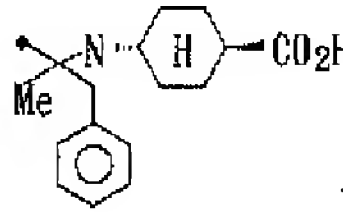
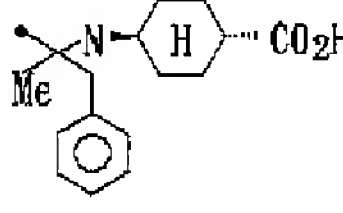
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【0095】

【表47】

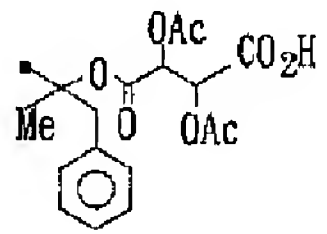
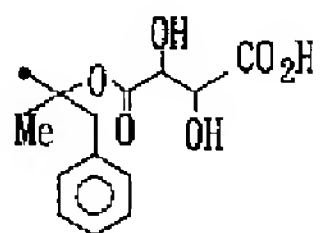
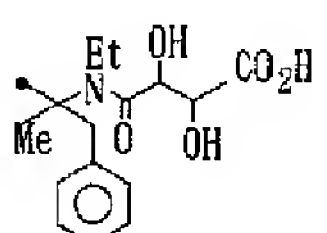
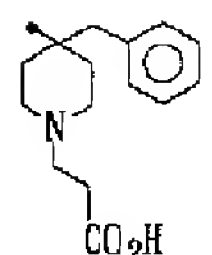
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【 0 0 9 6 】

【 表 4 8 】

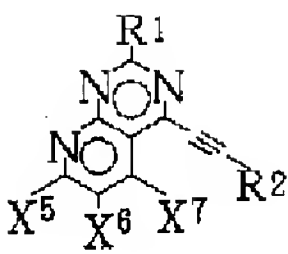
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【0097】

【表49】

表 - 2



R1	X5	X6	X7	R2
H	H	H	H	
H	NH2	H	H	
H	H	NH2	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe2	H	H	
H	H	NMe2	H	
H	H	H	NMe2	
H	OMe	H	H	
H	OnPr	H	H	
H	OiPr	H	H	
H	NEt2	H	H	
H	H	Cl	H	
NH2	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH2	H	H	
H	H	NH2	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe2	H	H	
H	H	NMe2	H	
H	H	H	NMe2	
H	OMe	H	H	
H	OnPr	H	H	
H	OiPr	H	H	
H	NEt2	H	H	
H	H	Cl	H	
NH2	H	H	H	

【0098】

【表50】

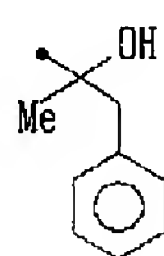
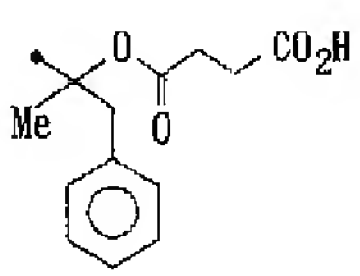
表 - 2 (つづき)

R ¹	X ⁵	X ⁶	X ⁷	R ²
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁿ Pr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁿ Pr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【 0 0 9 9 】

【 表 5 1 】

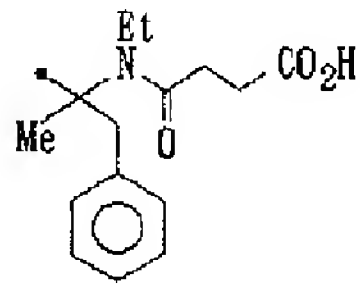
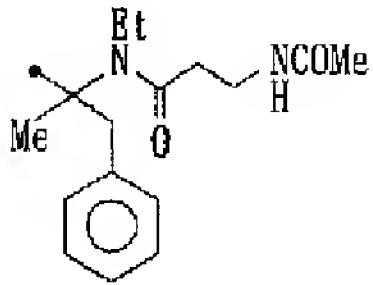
表 - 2 (つづき)

R1	X5	X6	X7	R2
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0100】

【表52】

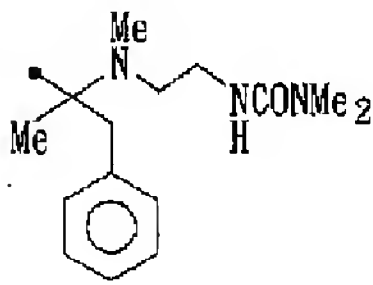
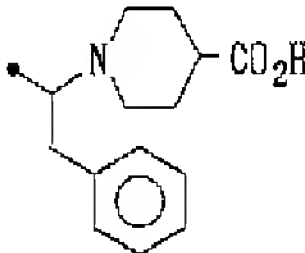
表 - 2 (つづき)

R ¹	X ⁵	X ⁶	X ⁷	R ²
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁿ Pr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁿ Pr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0101】

【表53】

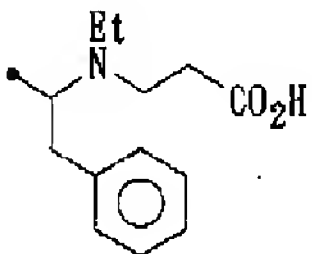
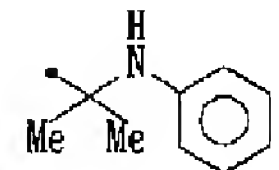
表 - 2 (つづき)

R1	X5	X6	X7	R2
H	H	H	H	
H	NH2	H	H	
H	H	NH2	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe2	H	H	
H	H	NMe2	H	
H	H	H	NMe2	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OiPr	H	H	
H	NEt2	H	H	
H	H	Cl	H	
NH2	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH2	H	H	
H	H	NH2	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe2	H	H	
H	H	NMe2	H	
H	H	H	NMe2	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OiPr	H	H	
H	NEt2	H	H	
H	H	Cl	H	
NH2	H	H	H	

【0102】

【表54】

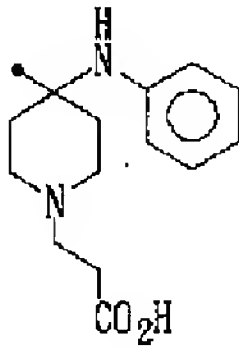
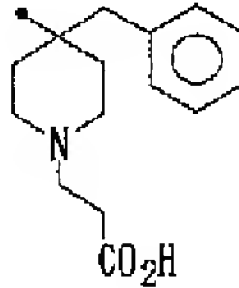
表 - 2 (つづき)

R ¹	X ⁵	X ⁶	X ⁷	R ²
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0103】

【表55】

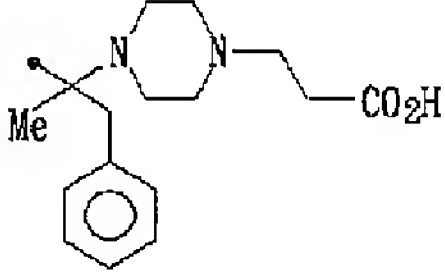
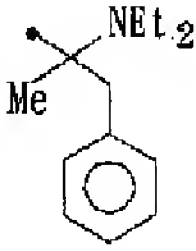
表 - 2 (つづき)

R1	X5	X6	X7	R2
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0104】

【表56】

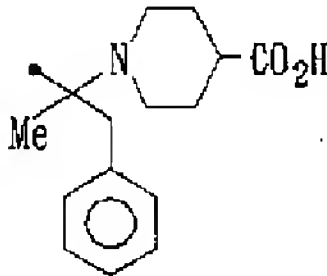
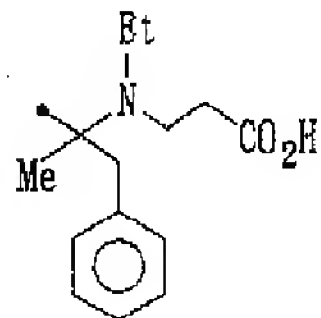
表 - 2 (つづき)

R1	X5	X6	X7	R2
H	H	H	H	
H	NH2	H	H	
H	H	NH2	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe2	H	H	
H	H	NMe2	H	
H	H	H	NMe2	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt2	H	H	
H	H	Cl	H	
NH2	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH2	H	H	
H	H	NH2	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe2	H	H	
H	H	NMe2	H	
H	H	H	NMe2	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt2	H	H	
H	H	Cl	H	
NH2	H	H	H	

【0105】

【表57】

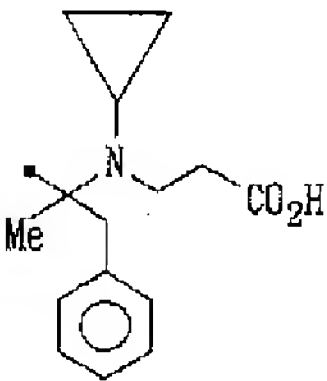
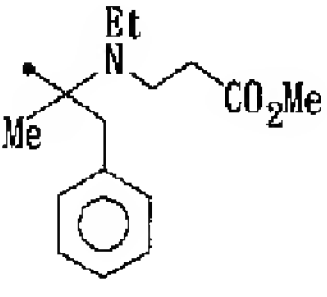
表 - 2 (つづき)

R1	X5	X6	X7	R2
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0106】

【表58】

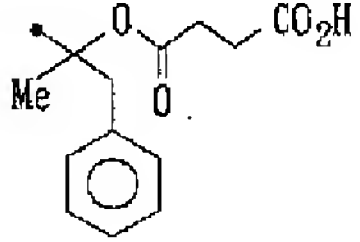
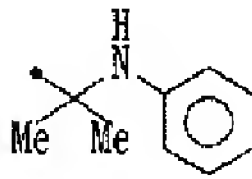
表 - 2 (つづき)

R1	X5	X6	X7	R2
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NBt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0107】

【表59】

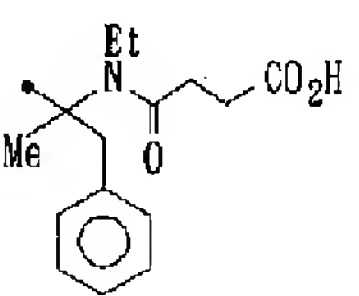
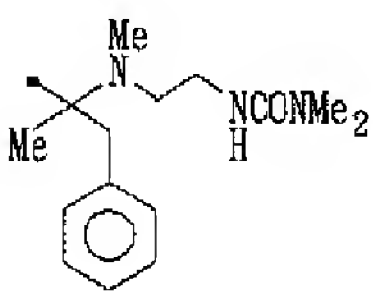
表 - 2 (つづき)

R ¹	X ⁵	X ⁶	X ⁷	R ²
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NBt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NBt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0108】

【表60】

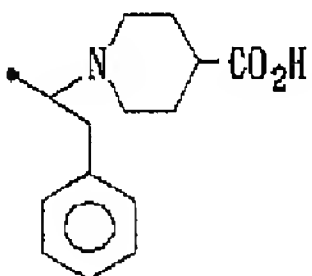
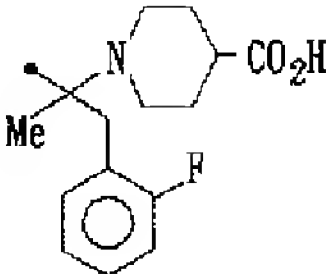
表 - 2 (つづき)

R ¹	X ⁵	X ⁶	X ⁷	R ²
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁿ Pr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁿ Pr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0109】

【表61】

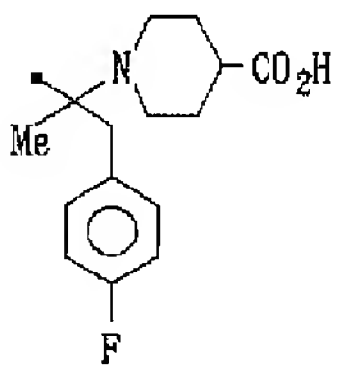
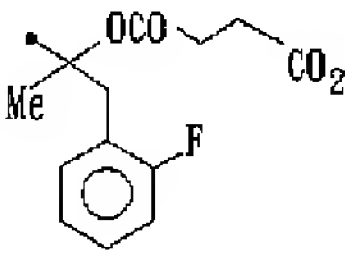
表 - 2 (つづき)

R ¹	X ⁵	X ⁶	X ⁷	R ²
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁿ Pr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁿ Pr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0110】

【表62】

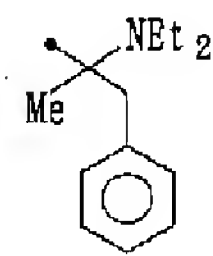
表 - 2 (つづき)

R ¹	X ⁵	X ⁶	X ⁷	R ²
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁿ Pr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁿ Pr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0111】

【表63】

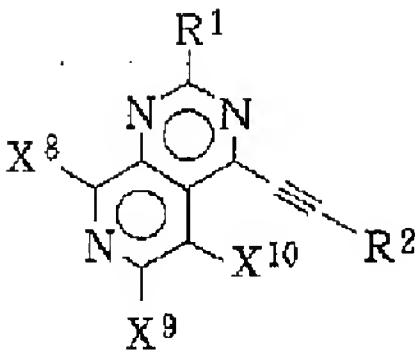
表 - 2 (つづき)

R ¹	X ⁵	X ⁶	X ⁷	R ²
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁿ Pr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0112】

【表64】

表 - 3

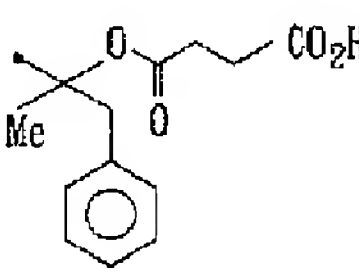
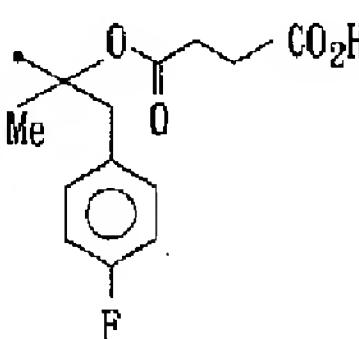
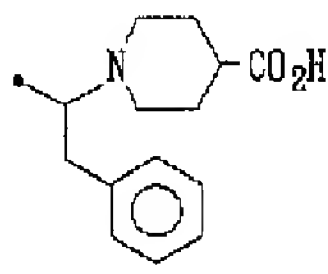
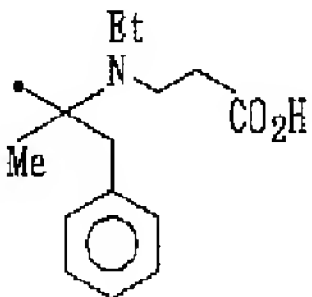


R ¹	X ⁸	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	

【0 1 1 3】

【表 6 5】

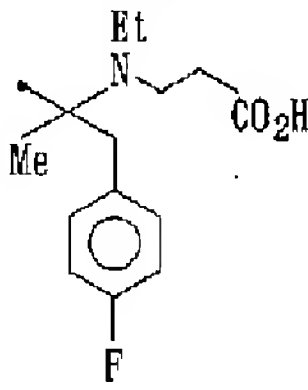
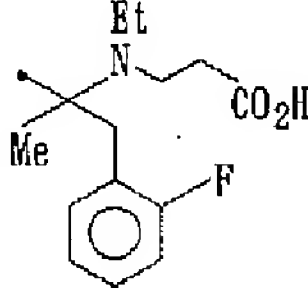
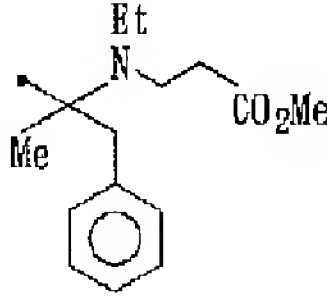
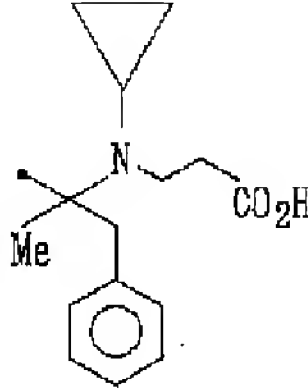
表 - 3 (つづき)

R ¹	X ⁸	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	Me	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	

【0114】

【表66】

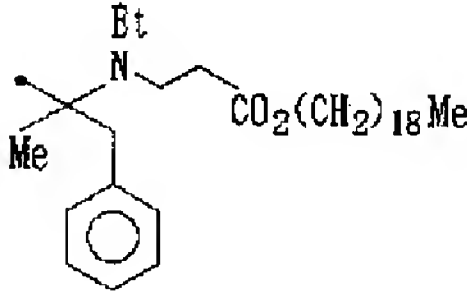
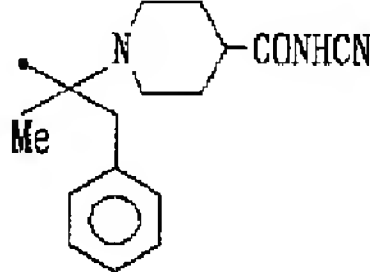
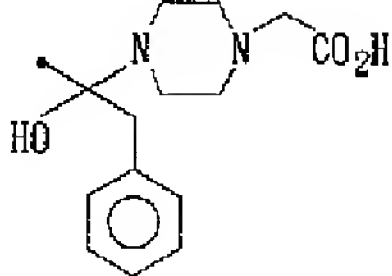
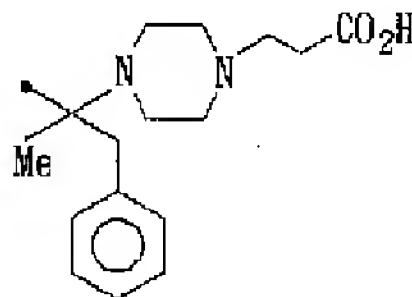
表 - 3 (つづき)

R ¹	X ⁸	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	

【0115】

【表67】

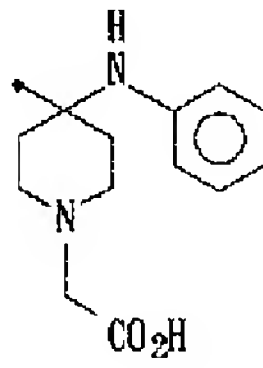
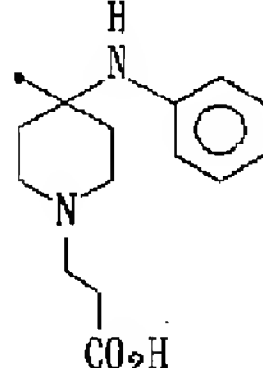
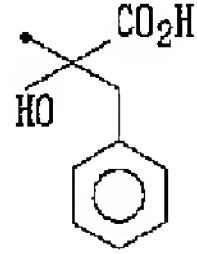
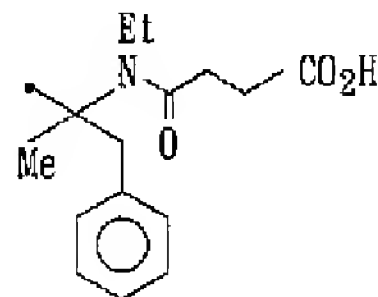
表 - 3 (つづき)

R ¹	X ⁸	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	Me	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	

【表 6.8】

【0116】

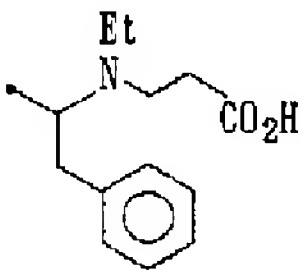
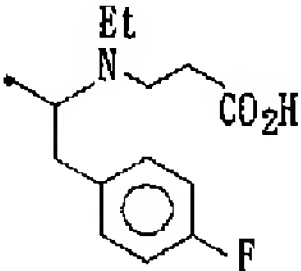
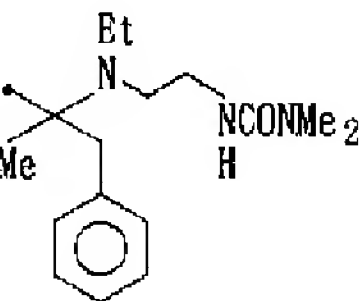
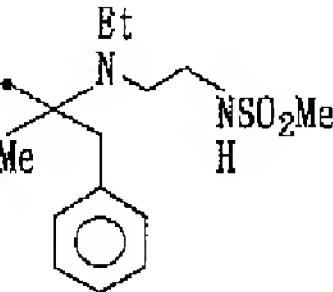
表 - 3 (つづき)

R ¹	X ⁸	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	Me	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	

【表 6 9】

【0 1 1 7】

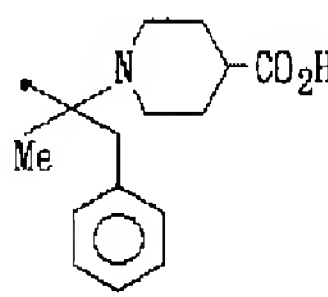
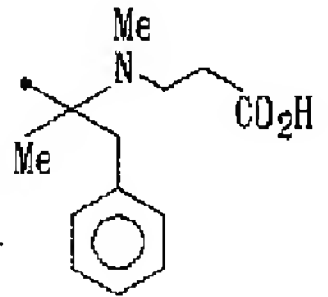
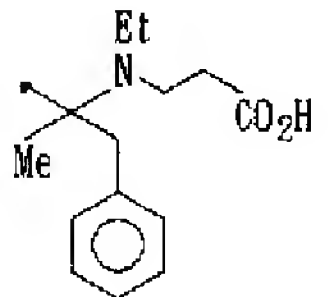
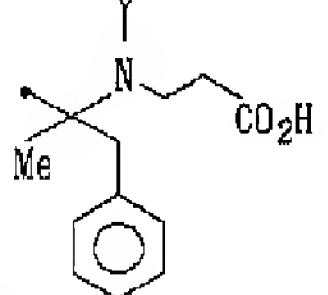
表 - 3 (つづき)

R ¹	X ⁸	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NBt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	

【0118】

【表70】

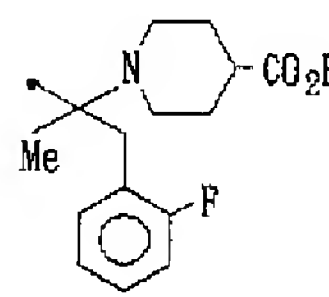
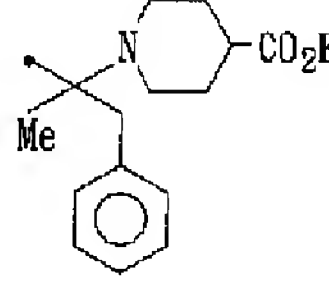
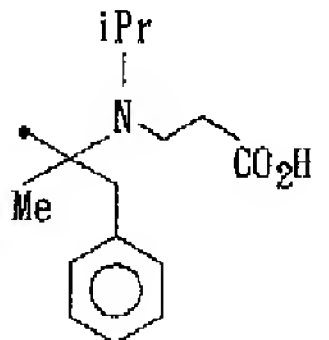
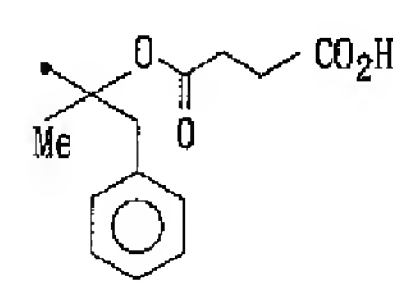
表 - 3 (つづき)

R ¹	X ⁸	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	Me	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	

【表 7.1】

【0119】

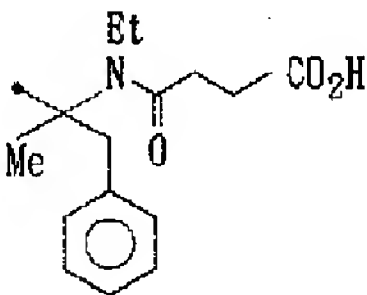
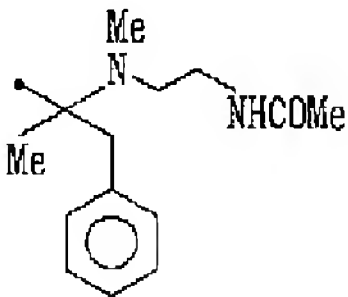
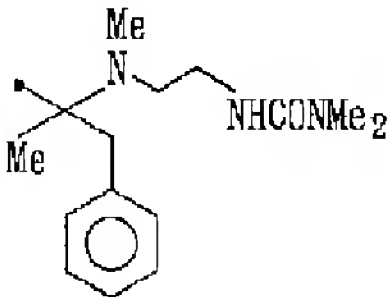
表 - 3 (つづき)

R ¹	X ⁸	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	Me	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	

【表 7 2】

【0120】

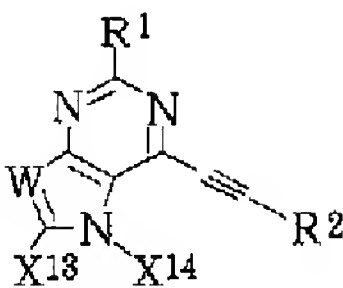
表 - 3 (つづき)

R ¹	X ⁸	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	

【 0 1 2 1 】

【表 7 3】

表 - 4

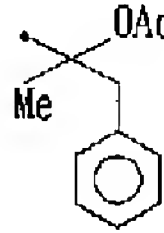
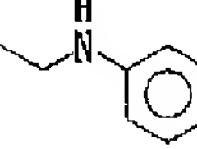
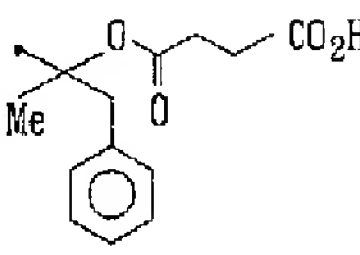
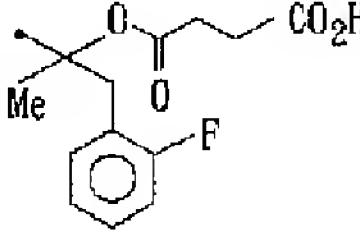


R ¹	W	X ¹³	X ¹⁴	R ²
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	N	H	Et	

【 0 1 2 2 】

【表 7 4】

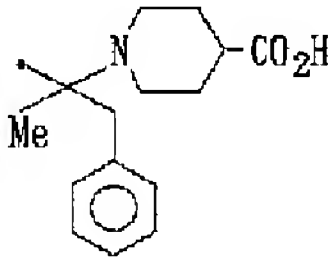
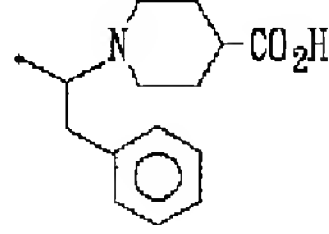
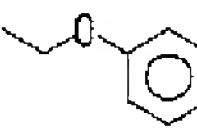
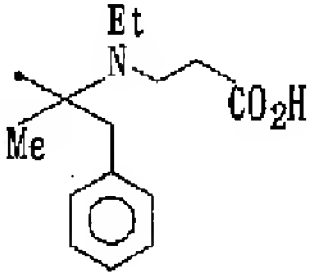
表 - 4 (つづき)

R	W	X	X	R
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	N	N	Me	
H	N	Me	Me	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	N	H	Et	

【 0 1 2 3 】

【 表 7 5 】

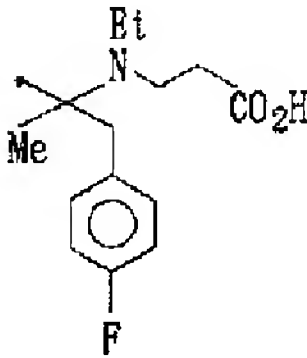
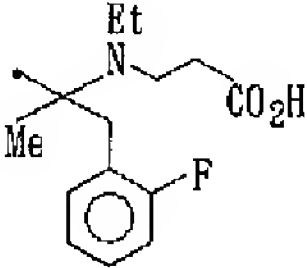
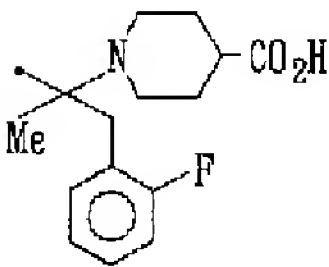
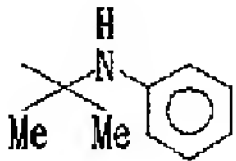
表 - 4 (つづき)

R	W	X	X	R
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	N	N	Me	
H	N	Me	Me	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	

【 0 1 2 4 】

【表 7 6】

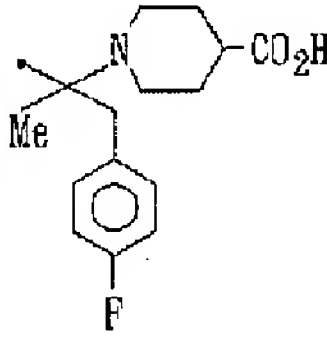
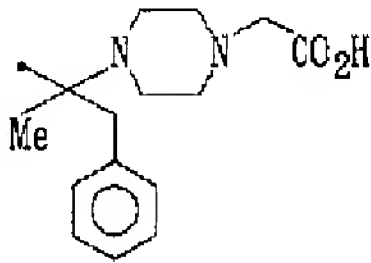
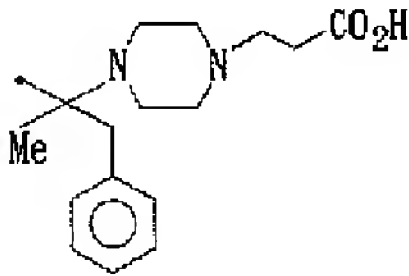
表 - 4 (つづき)

R	W	X	X	R
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	N	N	Me	
H	N	Me	Me	
H	CH	H	Me	

【 0 1 2 5 】

【 表 7 7 】

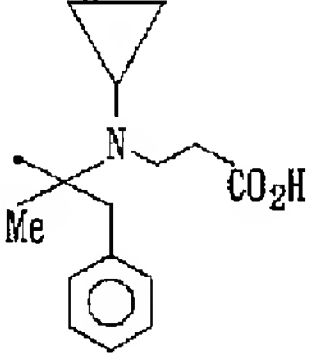
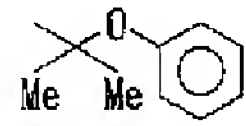
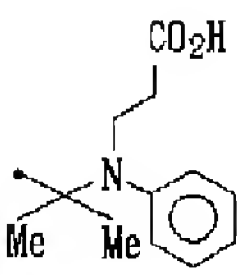
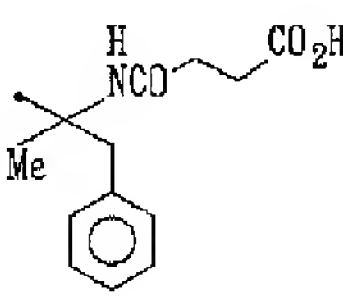
表 - 4 (つづき)

R	W	X	X	R
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Bt	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	H	Bt	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	

【 0 1 2 6 】

【 表 7 8 】

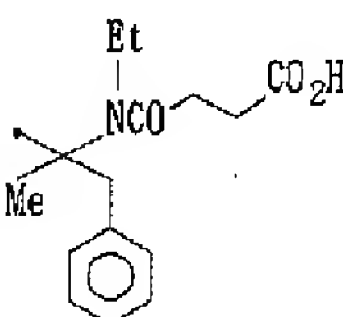
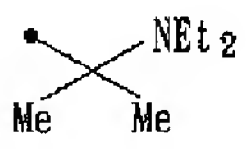
表 - 4 (つづき)

R	W	X	X	R
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	N	N	Me	
H	N	Me	Me	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	

【0127】

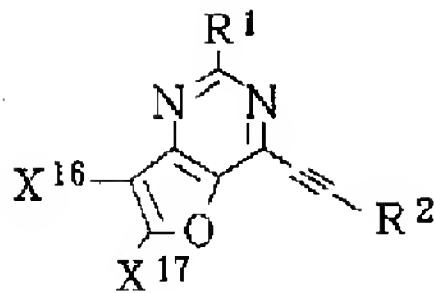
【表79】

表 - 4 (つづき)

R	W	X	X	R
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	

【0128】

【表80】

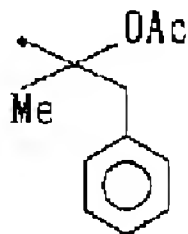
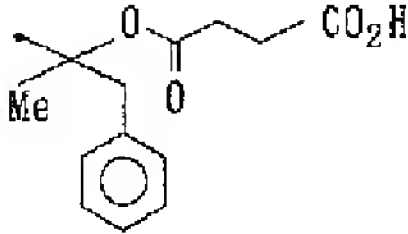
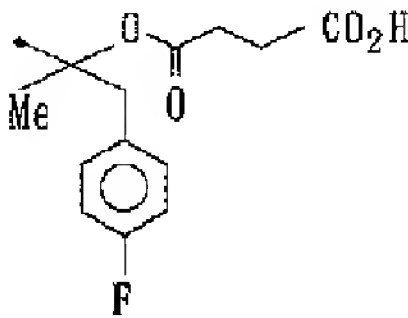


R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0129】

【表81】

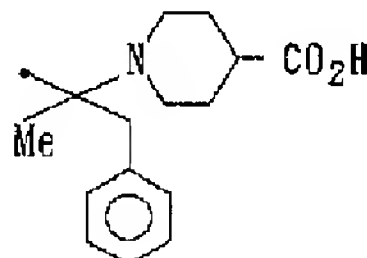
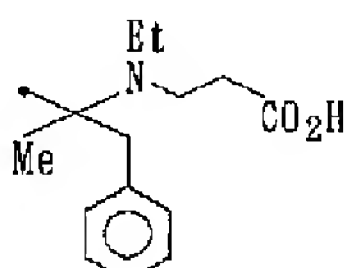
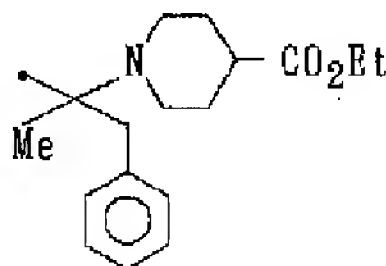
表 - 5 (つづき)

R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0130】

【表82】

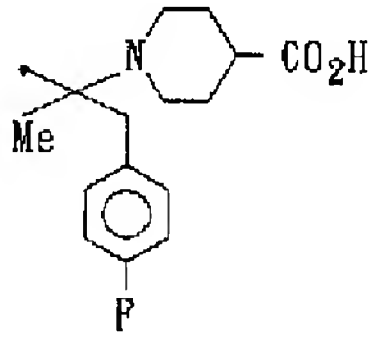
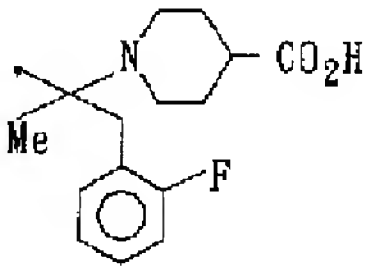
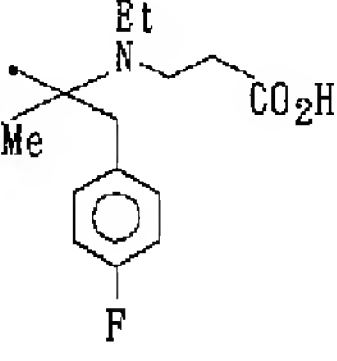
表 一 五 (つづき)

R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【 0 1 3 1 】

【表 8 3】

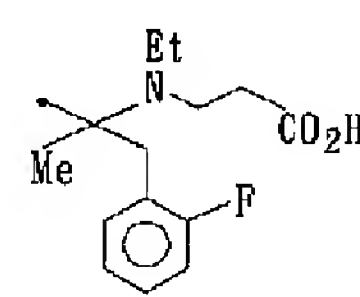
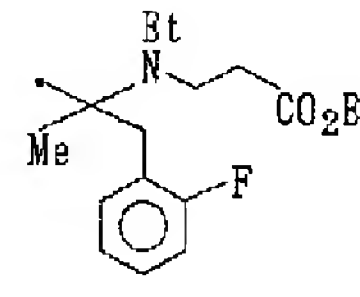
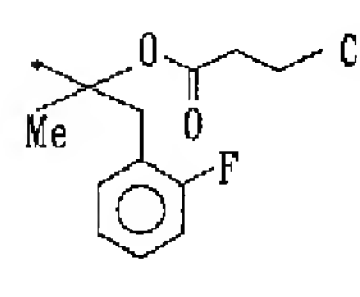
表 - 5 (つづき)

R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	

【0132】

【表84】

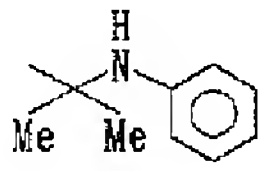
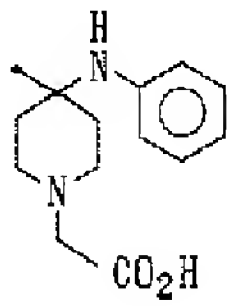
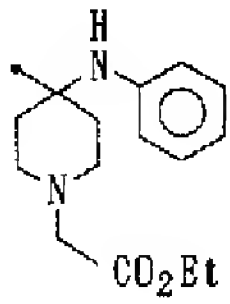
表 - 5 (つづき)

R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0133】

【表85】

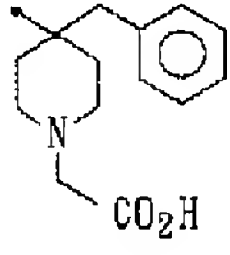
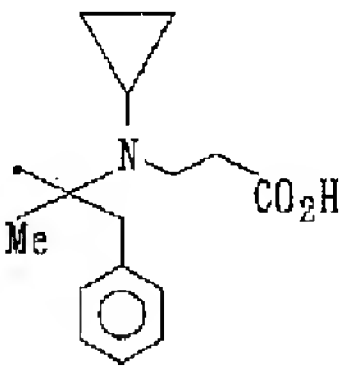
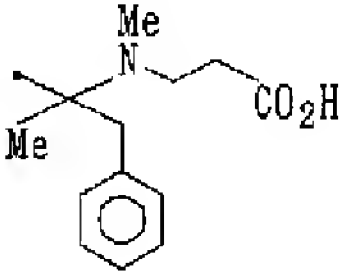
表 - 5 (つづき)

R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0134】

【表86】

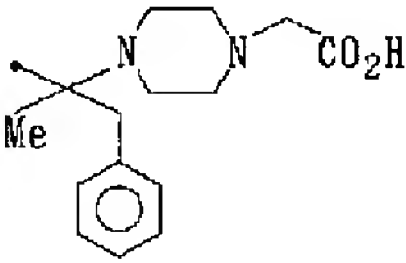
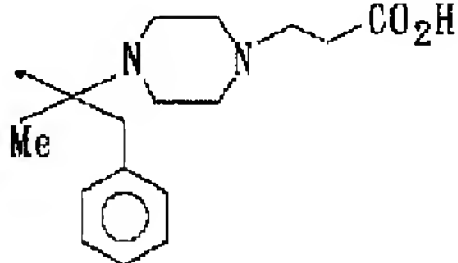
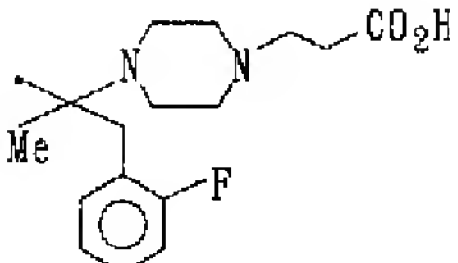
表 - 5 (つづき)

R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Bt	
H	nPr	nPr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	nPr	nPr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Bt	
H	nPr	nPr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0135】

【表87】

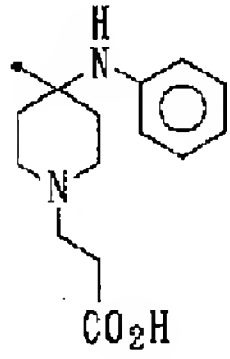
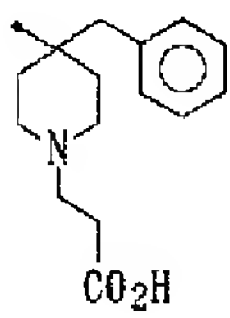
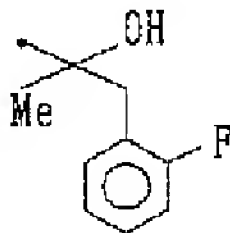
表 - 5 (つづき)

R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	

【0136】

【表88】

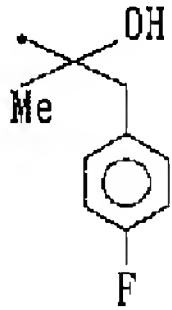
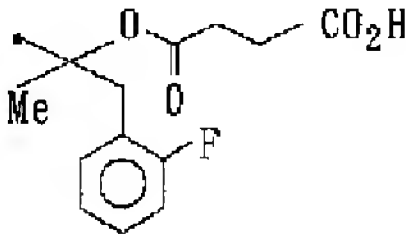
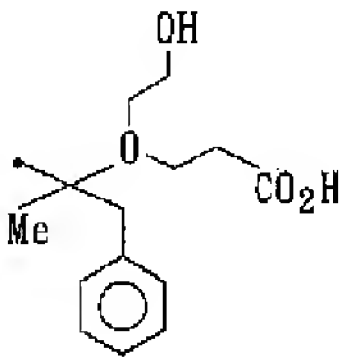
表 - 5 (つづき)

R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0137】

【表89】

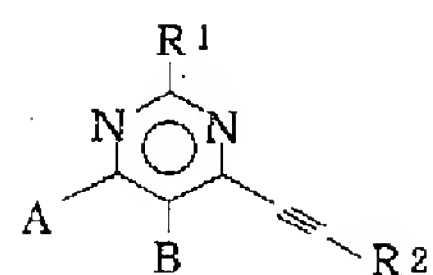
表 - 5 (つづき)

R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0138】

【表90】

表 - 6

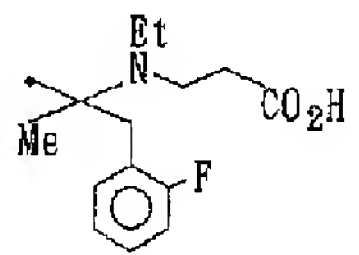
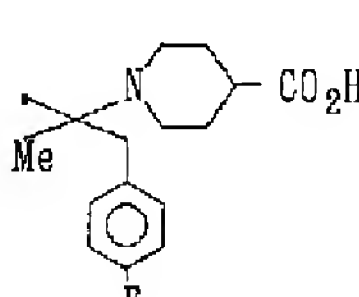
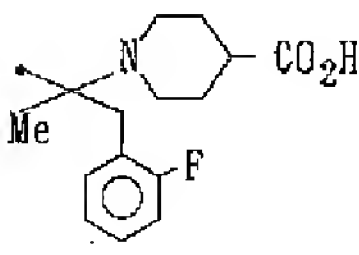


R ¹	A	B	R ²
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	

【0139】

【表91】

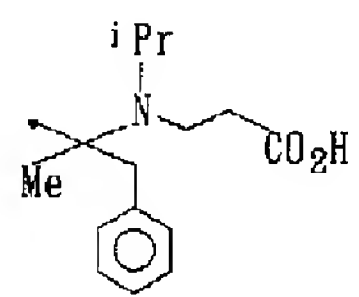
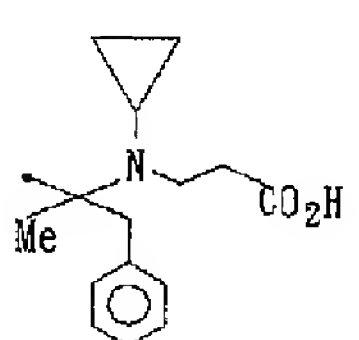
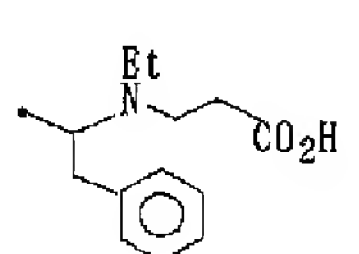
表 - 6 (つづき)

R1	A	B	R2
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

【0140】

【表92】

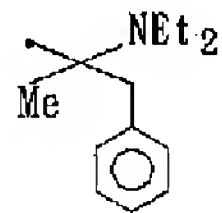
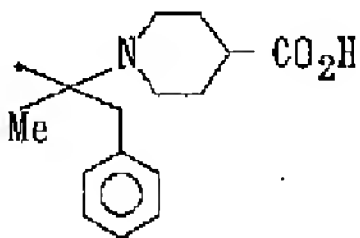
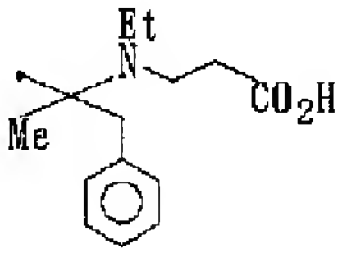
表 - 6 (つづき)

R ¹	A	B	R ²
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

【0141】

【表93】

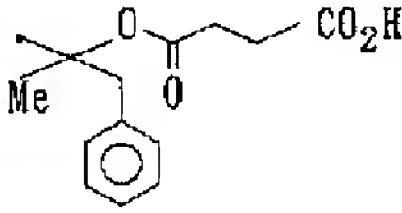
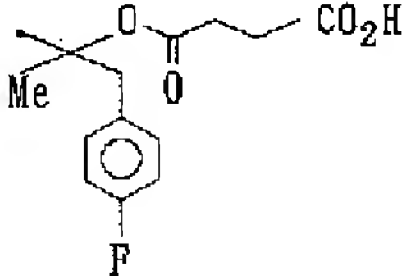
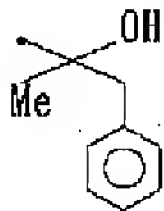
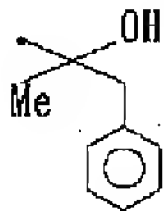
表 - 6 (つづき)

R ¹	A	B	R ²
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

【0142】

【表94】

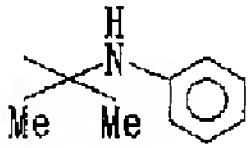
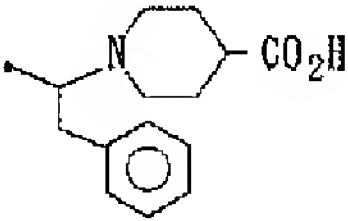
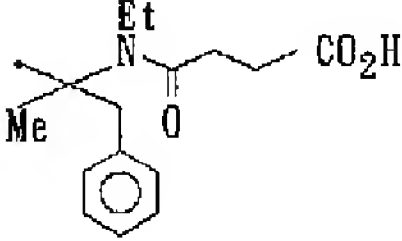
表 - 6 (つづき)

R ¹	A	B	R ²
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

【0143】

【表95】

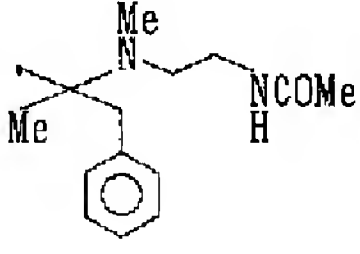
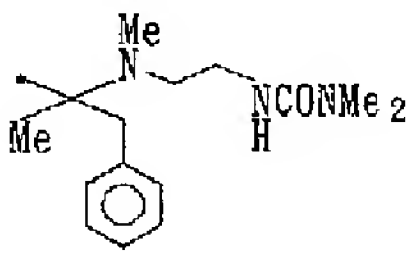
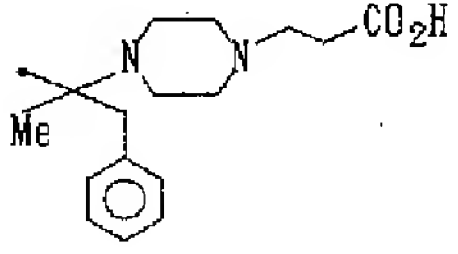
表 - 6 (つづき)

R1	A	B	R2
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

【0144】

【表96】

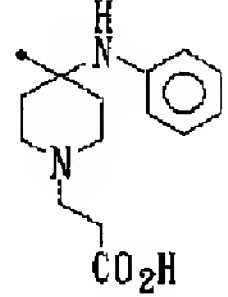
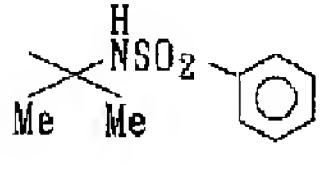
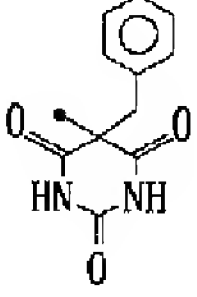
表 - 6 (つづき)

R1	A	B	R2
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

【0145】

【表97】

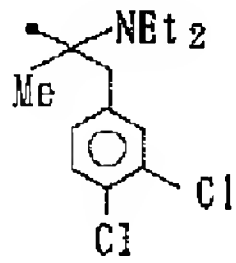
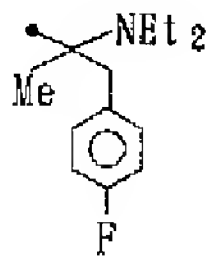
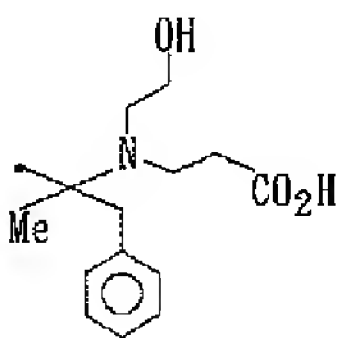
表 - 6 (つづき)

R1	A	B	R2
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

【0146】

【表98】

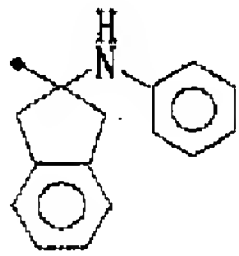
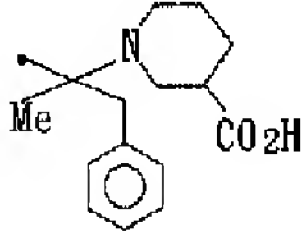
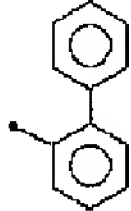
表 - 6 (つづき)

R ¹	A	B	R ²
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	

【0147】

【表99】

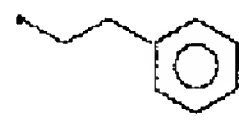
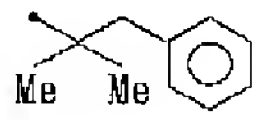
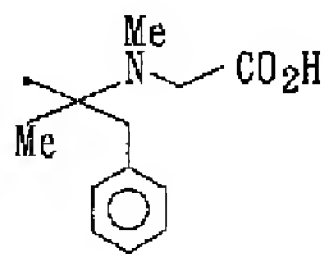
表 - 6 (つづき)

R ¹	A	B	R ²
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NO ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	NH ₂	
H	$\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

【0148】

【表100】

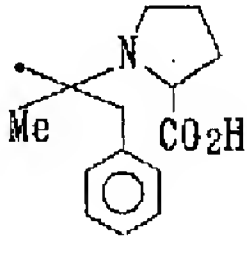
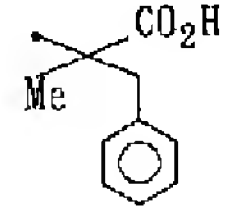
表 - 6 (つづき)

R1	A	B	R2
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

【0149】

【表101】

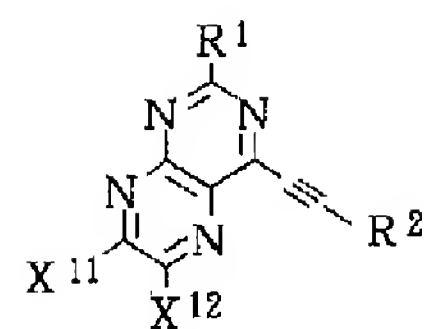
表 - 6 (つづき)

R1	A	B	R2
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	^H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	^H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
H	^H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	^H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	^H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	^H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	

【0150】

【表102】

表 - 7

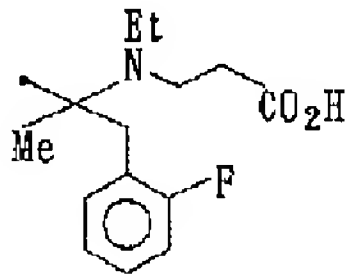
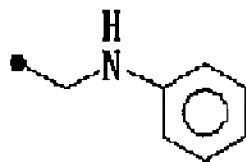
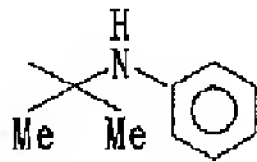


R ¹	X ¹¹	X ¹²	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0151】

【表103】

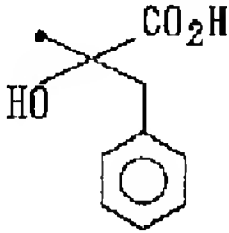
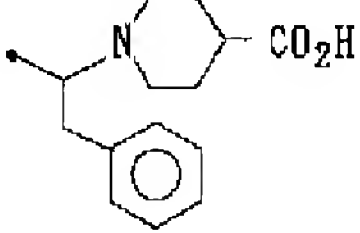
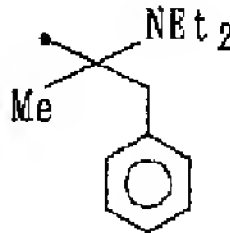
表 - 7 (つづき)

R ¹	X ¹¹	X ¹²	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Bt	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Bt	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Bt	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0152】

【表104】

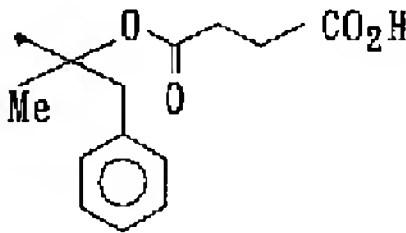
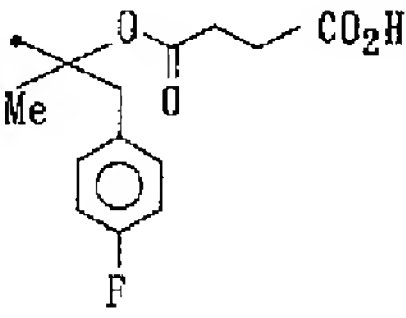
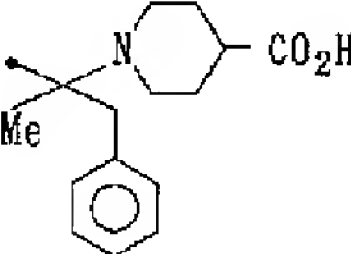
表 - 7 (つづき)

R ¹	X ¹¹	X ¹²	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【 0 1 5 3 】

【 表 1 0 5 】

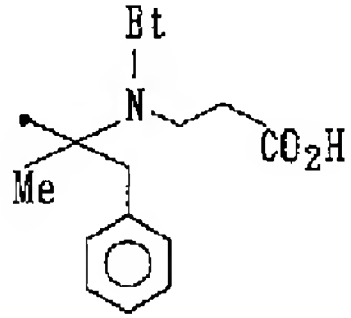
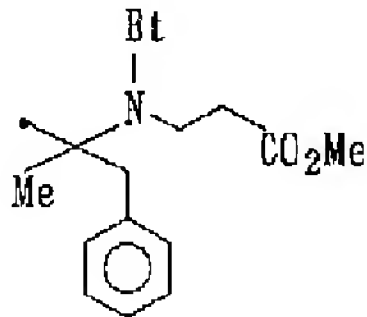
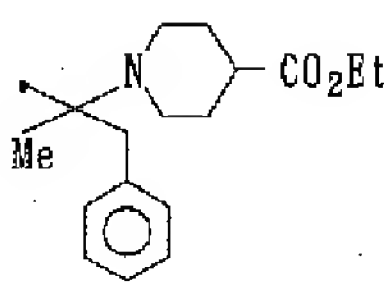
表 - 7 (つづき)

R ¹	X ¹¹	X ¹²	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	

【 0 1 5 4 】

【 表 1 0 6 】

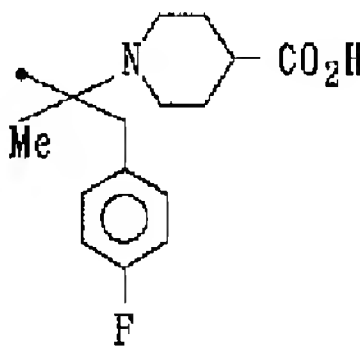
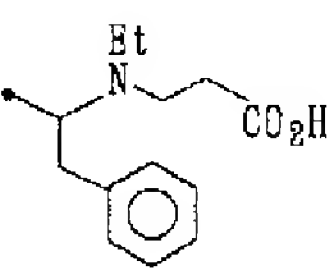
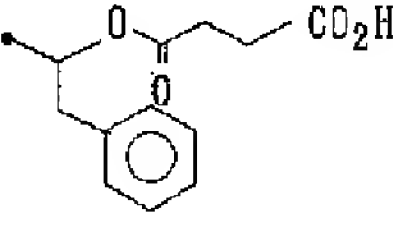
表 - 7 (つづき)

R ¹	X ¹¹	X ¹²	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【 0 1 5 5 】

【表 1 0 7】

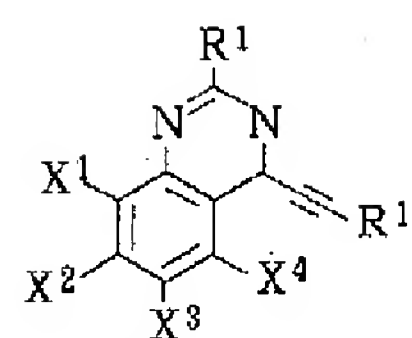
表 - 7 (つづき)

R ¹	X ¹¹	X ¹²	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	nPr	nPr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	nPr	nPr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	nPr	nPr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【 0 1 5 6 】

【 表 1 0 8 】

表 - 8


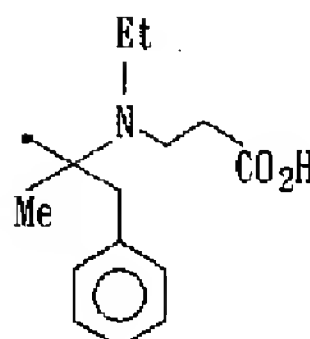

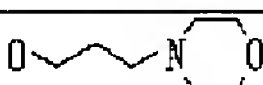



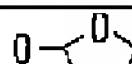
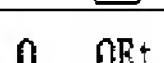





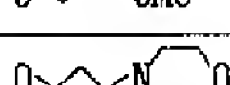








R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H		OMe	H	
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
		H			
		H			
		H			
		H			
		H	NO ₂		
		OMe			

【0157】

【表109】


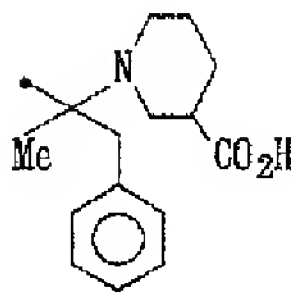












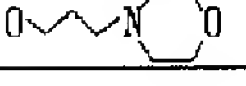






表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H		OMe	H	
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
					
					
		H			
		H			
		H			
		H			
		H	NO ₂		
		OMe			

【0158】

【表110】


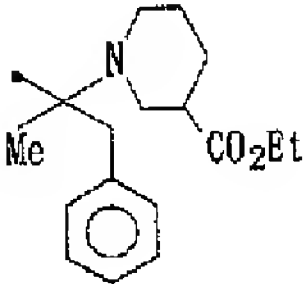

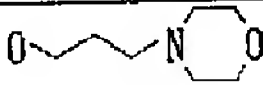










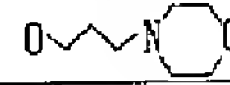






表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H		OMe	H	
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
					
					
		H			
		H			
		H			
		H			
		H	NO ₂		
		OMe			

【0159】

【表111】


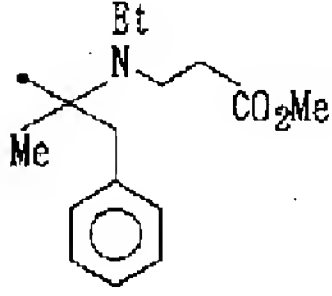





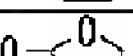
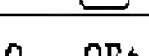
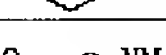
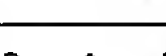


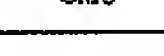
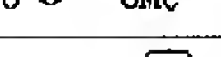
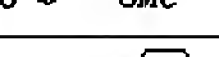





表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H		OMe	H	
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
					
					
		H			
		H			
		H			
		H			
		H	NO ₂		
		OMe			

【0160】

【表112】


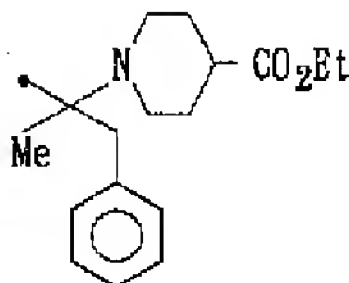















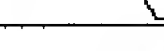


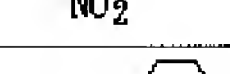
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H		OMe	H	
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
					
					
		H			
		H			
		H			
		H			
		H	NO ₂		
		OMe			

【0161】

【表113】

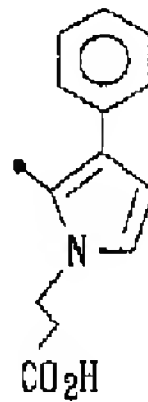
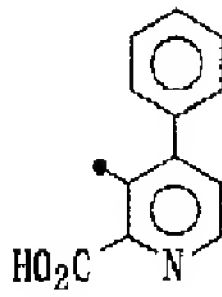
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H		OMe	H	
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
					
					
		H			
		H			
		H			
		H			
		H	NO ₂		
		OMe			

【0162】

【表114】

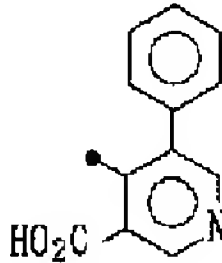
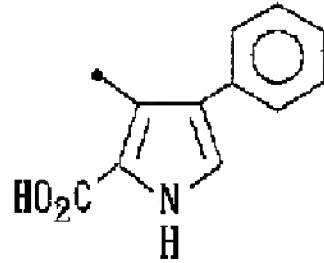
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H		
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【0163】

【表115】

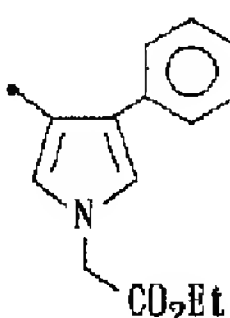
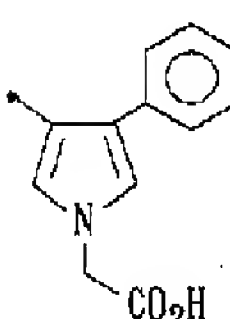
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H		
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【0164】

【表116】

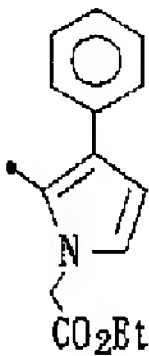
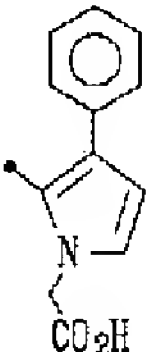
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H		
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【0165】

【表117】

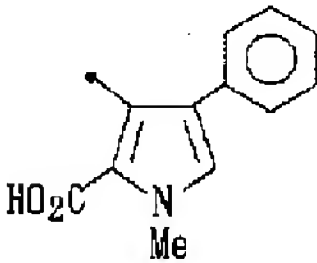
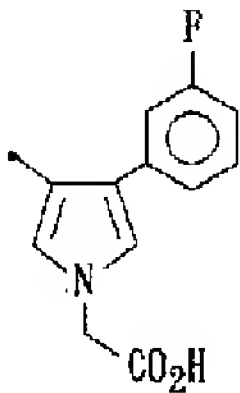
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
		OMe	OMe		
		OBt	OBt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H		
		OMe	OMe		
		OBt	OBt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【0166】

【表118】

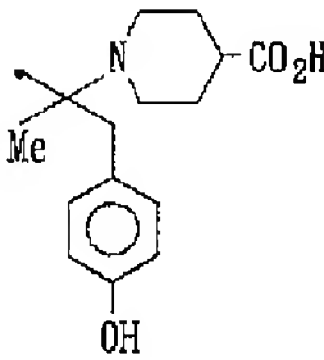
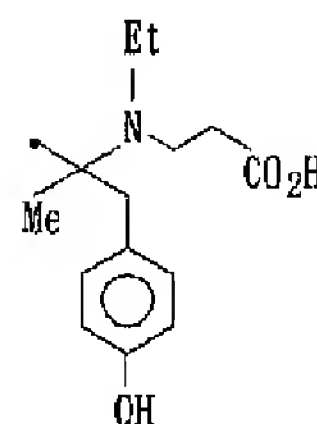
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
		OMe	OMe		
		OBt	OBt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H		
		OMe	OMe		
		OBt	OBt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【0167】

【表119】

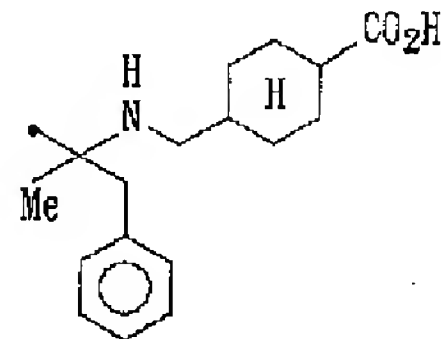
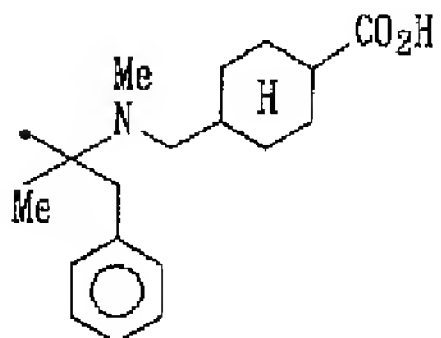
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
		OMe	OMe		
		OBt	OBt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H		
		OMe	OMe		
		OBt	OBt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【0168】

【表120】

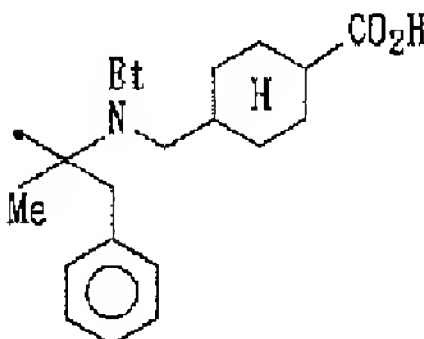
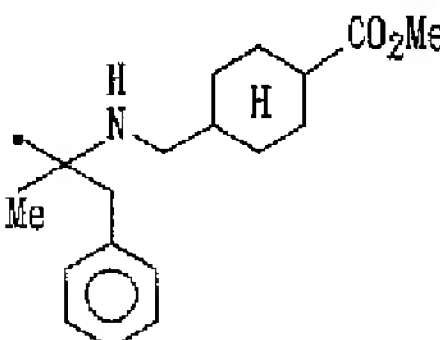
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H		
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【0169】

【表121】

表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²		
H	H	H	H	H			
		OMe	OMe				
		OEt	OEt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~Cyclopentyl	OMe				
		OMe	O~OMe				
		H	H				
		OMe	OMe				
		OEt	OEt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~Cyclopentyl	OMe				
		OMe	O~OMe				

【0170】

【表122】

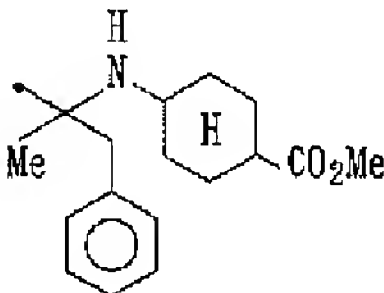
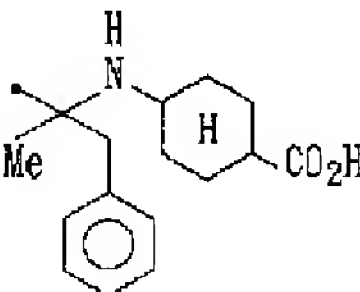
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
		OMe	OMe		
		OBt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H		
		OMe	OMe		
		OBt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【0171】

【表123】

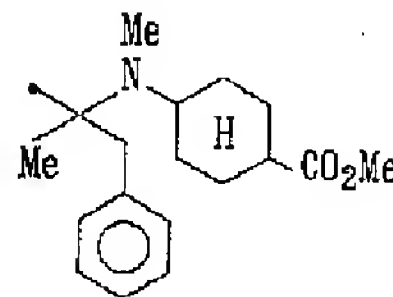






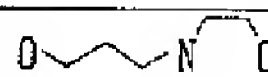



表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H		
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【0172】

【表124】

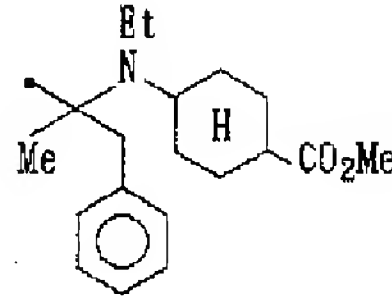
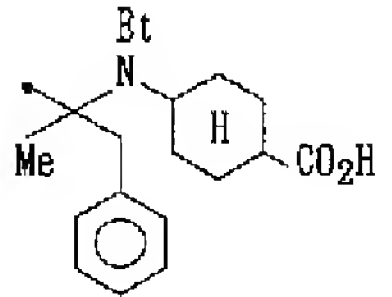
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
			OMe		
			OMe		
		H			
			OMe		
		OMe			
		H	H		
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
			OMe		
			OMe		
		H			
			OMe		
		OMe			

【0173】

【表125】

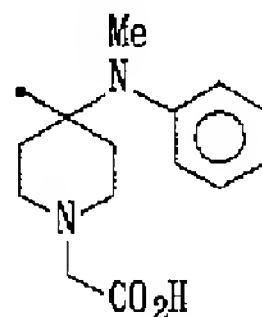
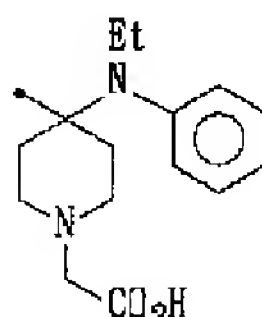
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
		OMe	OMe		
		OBt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H		
		OMe	OMe		
		OEt	OBt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【 0 1 7 4 】

【 表 1 2 6 】

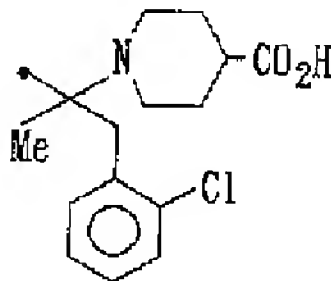
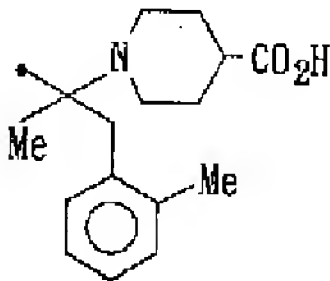
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
		OMe	OMe		
		OBt	OBt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H		
		OMe	OMe		
		OBt	OBt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【0175】

【表127】

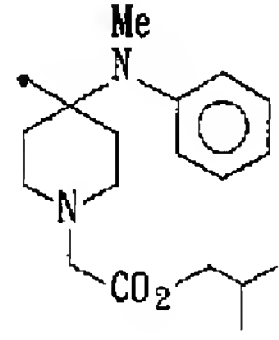
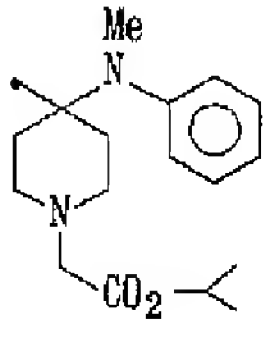
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H		
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【0176】

【表128】

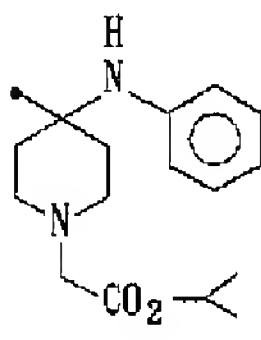
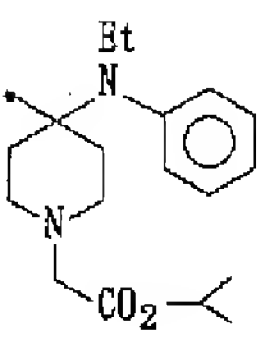
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H		
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【0177】

【表129】

表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-CCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H		
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【0178】本発明化合物の製造法

1) 上記一般式 (I) で表される化合物のうち、R¹ が水素原子；塩素原子、臭素原子；フェニル基で置換されていてもよいC₁ ~ C₅ のアルキル基；無置換のアミノ基；ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を

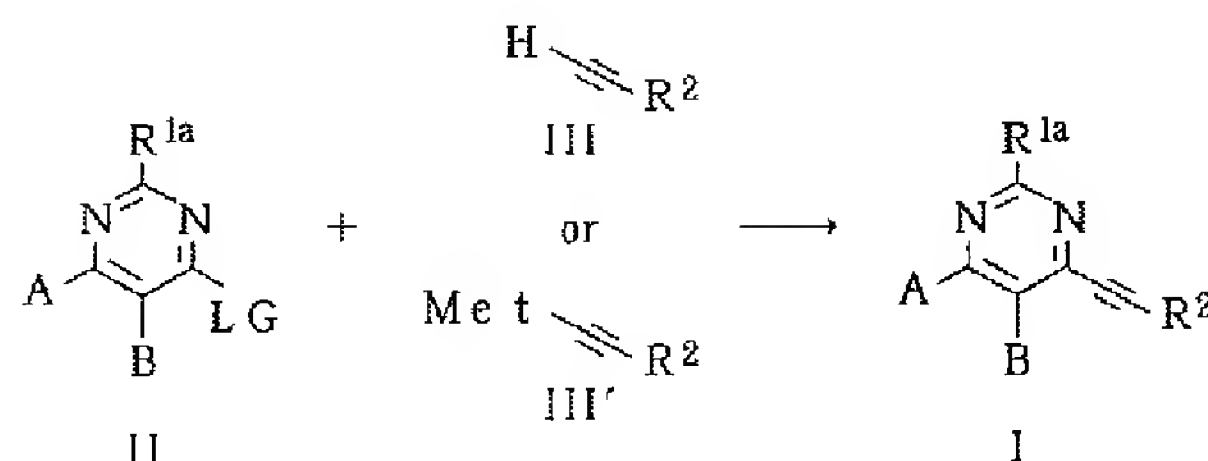
表す化合物の製造法

例えばScheme 1の様なルートで製造できる。

【0179】

【化41】

Scheme 1



【0180】(式中、LGは塩素原子、パラトルエンスルホニル基等の脱離基を表し、R^{1a}は既に定義したR¹のうち、水素原子、塩素原子、臭素原子、アミノ基、フェニル基で置換されていてもよいC₁ ~ C₅ のアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表す。A、B及びR² は既に定義した通り。Meはリチウム、ハロゲン化マグネシウム、トリアルキルスズ等の

金属原子団を表す)

すなわち、化合物IIと化合物III をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒中、あるいはそれらの混合溶媒中、1~10当量のトリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン等の塩基、0.001~

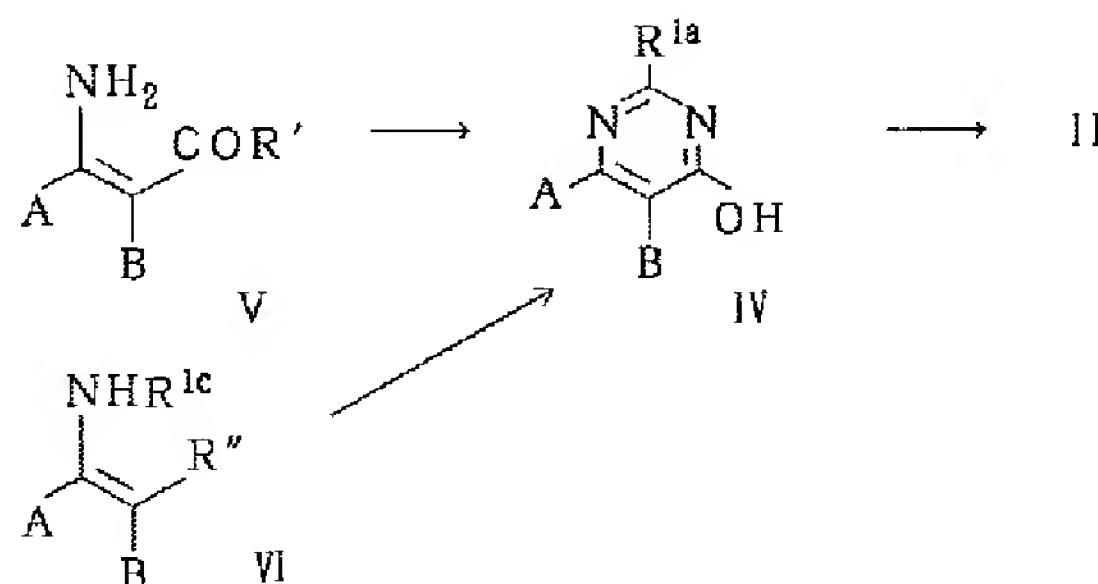
0.5当量の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 等のパラジウム錯体、0.001~0.5当量の CuI 、 CuCl 等の銅(I)化合物の存在下、あるいは非存在下、 $+20^\circ\text{C}\sim+200^\circ\text{C}$ で5分間~48時間反応させることにより化合物Iを製造することができる。この際、化合物IIIの代わりに、化合物IIIをテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒中でブチルリチウム、臭化エチルマグネシウム等の有機金属化合物を作用させて調整できるアセチリドIII' ($\text{Me t}=\text{R}$)

チウム、ハロゲン化マグネシウム) やさらにこれを塩化トリアルキルスズ化合物やトリアルコキシホウ素化合物と作用させて調整できるIII' ($\text{Me t}=\text{SnR}_3$ 、 $\text{B}(\text{OR})_2$) (R は低級アルキル基、または水素原子を表す) を用いる事もできる。化合物IIはその構造に応じ、次のようにして製造できる (Scheme 2-4)。

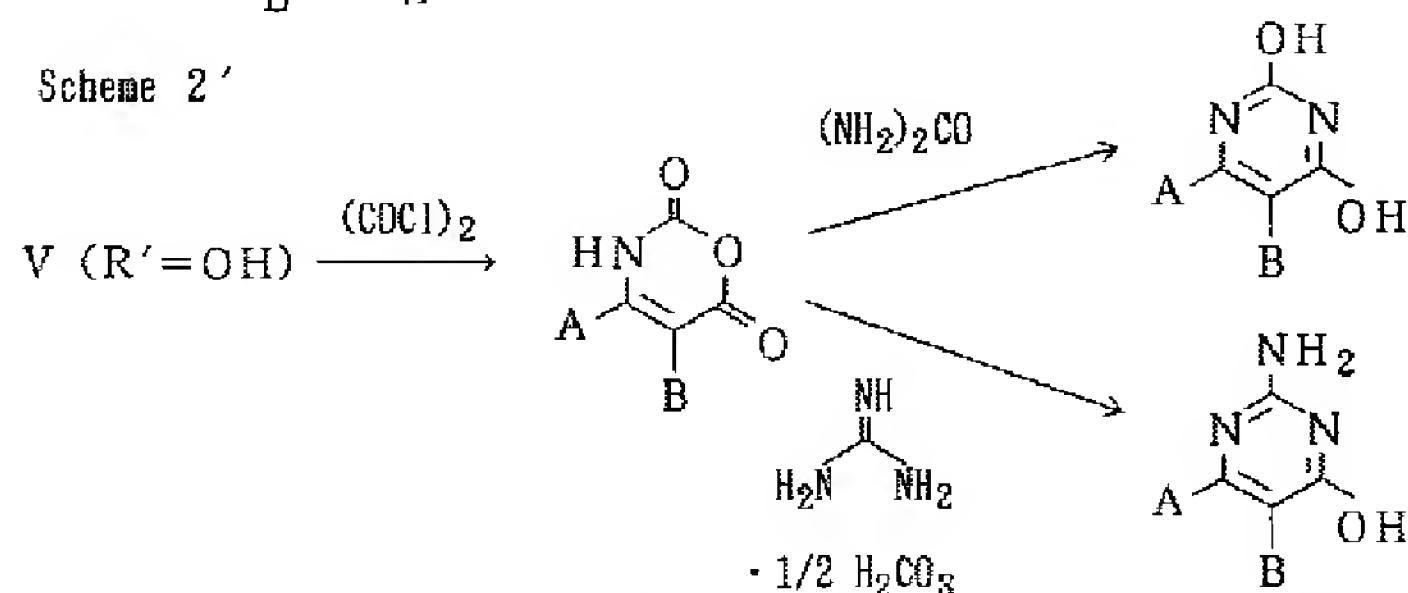
【0181】

【化42】

Scheme 2



Scheme 2'

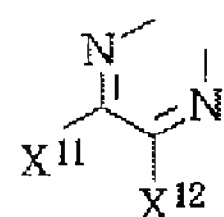


【0182】 (式中、 R^{1b} は水素原子、フェニル基で置換されていてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル基、アミノ基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表し、 R^{1c} は、水素原子、フェニル基で置換されていてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルカノイル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、 R' はヒドロキシル基または低級アルコキシ基を表し、 R'' は CN または CONH_2 を表す)

a) 化合物IIが2環性縮合環 (プテリジン環を除く、即ち、A、Bが一緒になって環を形成するが

【0183】

【化43】



【0184】 以外を表す場合) を表す場合

化合物IIは対応する前駆体IVをベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素中、ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒中、または無溶媒で1~10当量のジエチルアニリン、ピリジン等の塩基存在下または非存在下、オキシ塩

化リン、五塩化リン、塩化チオニル、オキシ臭化リン等、またはそれらの適当な混合物と $+20^\circ\text{C}\sim+200^\circ\text{C}$ の温度で5分間~48時間反応させる方法で製造することができる {II ($\text{R}^{1a}=\text{Cl}$ 、 Br) の場合はIV ($\text{R}^{1b}=\text{OH}$) を用いる}。化合物IIの内、LGがパラトルエンスルホニル基、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基を表す化合物が必要な場合は対応するIVをテトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒中、ピリジン等の塩基存在下、塩化パラトルエンスルホニル、塩化メタンスルホニル、無水トリフルオロメタンスルホン酸等をそれぞれ作用させることによって製造できる。

【0185】 さらに、化合物IVのうち R^{1b} が水素原子、フェニル基で置換されていてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表す化合物の場合、アミノ酸V ($\text{R}'=\text{OH}$) もしくはそのエステル体V ($\text{R}'=\text{低級アルコキシ基}$) と対応するアミド ($\text{R}^{1b}=\text{CONH}_2$)、チオアミド ($\text{R}^{1b}=\text{CSNH}_2$) と適当な溶媒中、もしくは無溶媒または反応剤を溶媒兼用として用い、 $+20^\circ\text{C}\sim+250^\circ\text{C}$ の温度で5分間~48時間反応させる方法や、アミド体V ($\text{R}=\text{NH}_2$) と反応剤であるエステル ($\text{R}^{1b}=\text{CO}_2\text{R}$)

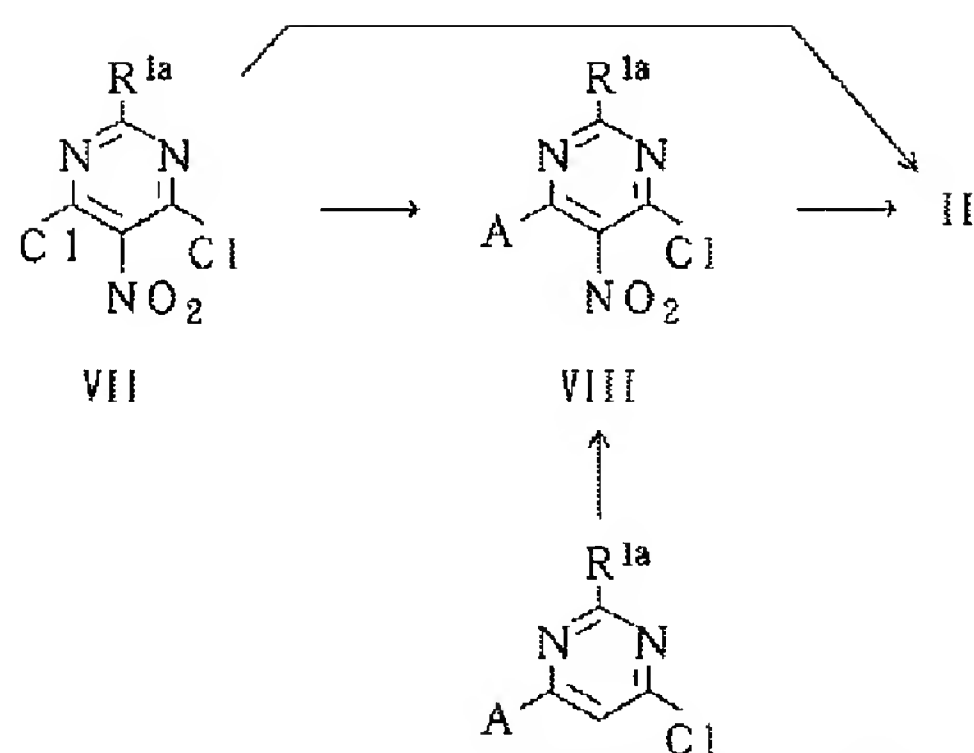
(R=低級アルキル) } またはオルトエステル {R^{1b}-C(OR')₃ (R'=低級アルキル基) } と適当な溶媒中、もしくは反応剤を溶媒兼用として用い、+20℃～+250℃の温度で5分間～48時間反応させる方法で製造できる。さらに対応するアミノニトリルVI (R''=CN) を水酸化ナトリウム水溶液等のアルカリ存在下、0.1～5当量の過酸化水素を+20℃～+250℃の温度で5分間～48時間反応させる方法で化合物IVが製造できる。またアミノニトリルVI (R^{1c}=H) とギ酸と例えば無水酢酸の様な適当な酸無水物より調整できる混合酸無水物を+50℃～+200℃の温度で5分間～48時間反応させる方法でもIV (R^{1b}=H) を製造できる。化合物IVのうちR^{1b}がアミノ基を表す化合物の場合はエステル体 (V; R'=低級アルコキシ基) をメタノール、エタノール等適当な溶媒中、0.5～100当量のシアナミド (H₂NCN) を+20℃～+150℃の温度で5分間～48時間反応させる方法で製造できる。また、化合物IVのうちR^{1b}がアミノ基、またはヒドロキシル基を表す化合物の場合はs c h e m e 2' に示す様に、V (R'=OH) をベンゼン、ジクロロメタン、水等の適当な溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液、トリエチルアミン等の塩基存在下ホスゲン、トリホスゲンを反応させ、V' とした後、尿素およびグアニジン塩をそれぞれ作用させることでも製造できる。

【0186】 b) 化合物IIがピリミジン単環を表す場合 {即ち、化合物IIでA、Bが-(CH₂)_nNR³R⁴ (式中、n'、R³ およびR⁴ は既に定義した通り)、またはニトロ基で表される場合}

化合物IIは化合物VII を水、メタノール、トルエン、ジエチルエーテル等の適当な溶媒中、0.1～10当量のH(CH₂)_nNR³R⁴ (式中、n'、R³ およびR⁴ は既に定義した通り) と0℃～+150℃の温度で5分間～48時間反応させる方法や、ここで得られる化合物VIII (A=-(CH₂)_nNR³R⁴) を水、メタノール、トルエン、ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒中、亜鉛、鉄等の還元剤を用い、+20℃～+200℃の温度で5分間～48時間反応させる方法でも製造できる。必要に応じ、化合物VIIIは化合物IXを濃硫酸と発煙硝酸を用いるニトロ化で製造する事ができる (S c h e m e 3)。

【0187】

【化44】

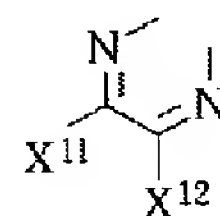


【0188】 (式中、R^{1a}及びAは前記と同義を表す)

c) 化合物IIがプテリジン環、即ちA、Bが一緒になって環を形成し、

【0189】

【化45】



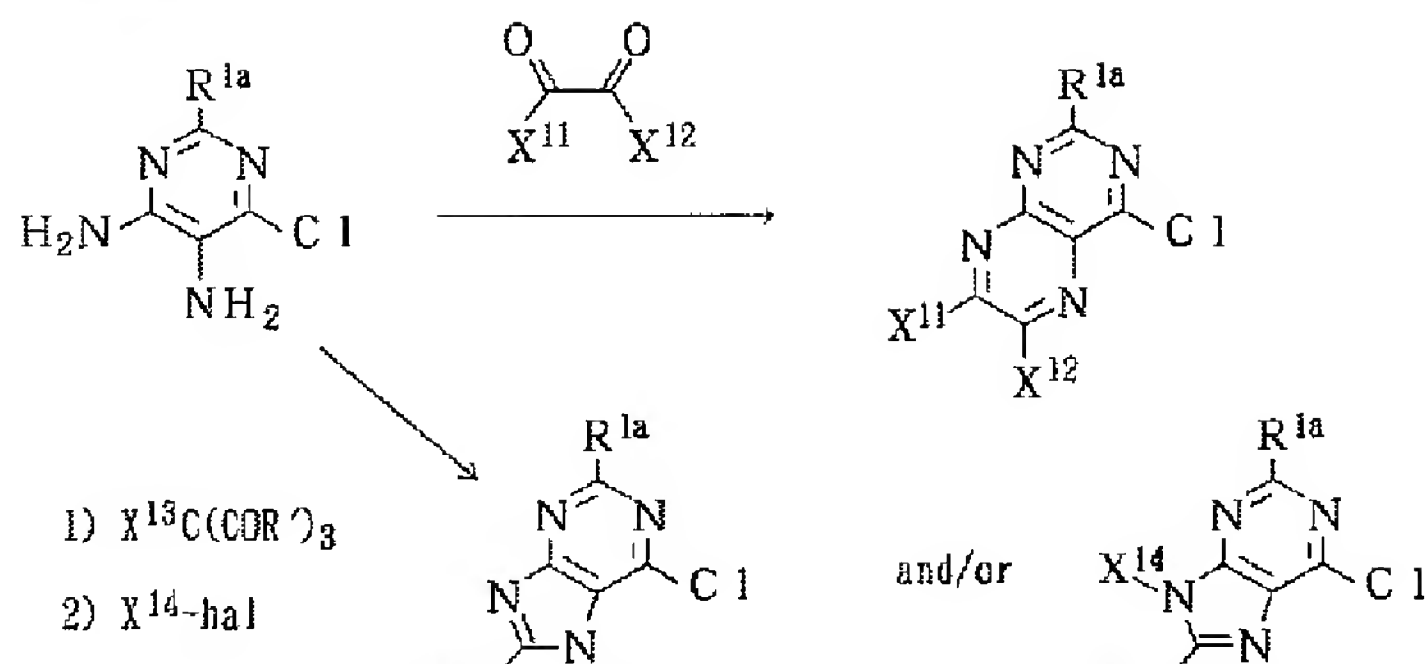
【0190】を表す場合 (S c h e m e 4)

上記b) で製造できる化合物II (A=B=NH₂) をメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒中、あるいはそれらの混合溶媒中、プテリジン環の場合は0.5～10当量のX¹¹COCOX¹² (式中、X¹¹、X¹²は既に定義した通り) を、+20℃～+200℃の温度で5分間～48時間反応させる方法で製造できる。同様にプリン環の場合は上記a) の方法の他、化合物II (A=B=NH₂) とX¹³CO₂HまたはX¹³C(OR')₃ (X¹³、R' は既に定義した通り) を上記溶媒中、または反応剤を溶媒兼用として用い、+20℃～+200℃の温度で5分間～48時間反応させる方法によっても製造できる。さらにプリン環のアルキル化が必要な場合は、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の適当な溶媒中、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、炭酸カリウム等の塩基存在下、X¹⁴-h a l (X¹⁴は既に定義した通り、h a l はヨウ素、臭素等のハロゲン原子を表す) を0℃～+200℃の温度で5分間～48時間反応作用させる方法で製造できる。

【0191】

【化46】

Scheme 4



【0192】(式中、 R^{1a} 、 X^{11} 、 X^{12} 、 X^{13} 、 X^{14} 、 R' は前記と同義を表し、 hal はハロゲン原子を表す)

〔化合物IIIの製造法〕

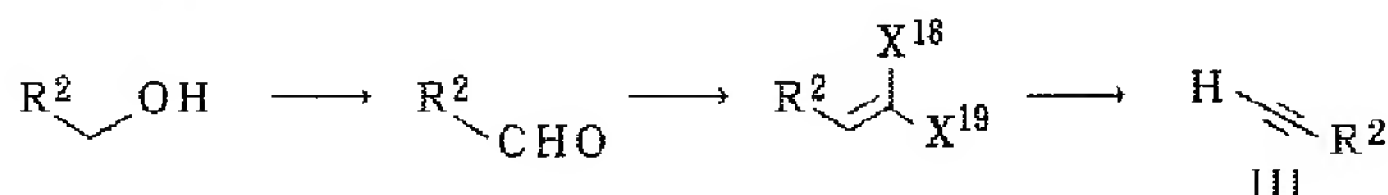
a) 対応するアルコールを酸化して製造できるアルデヒドにジクロロメタン、四塩化炭素等適当な溶媒中、例えばそれぞれ0.1～10当量の四臭化炭素およびトリフェニルホスフィンを $-20 \sim +50^\circ\text{C}$ で5分間～48時間反応させる方法や、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、例えば $(EtO)_2P(O)CCl_3$ と $n-BuLi$ を $-150^\circ\text{C} \sim +50^\circ\text{C}$ で5分間～48時間反応させて調製でき

る。このハロアルケンに $n-BuLi$ 等の有機リチウム化合物を $-150^\circ\text{C} \sim +100^\circ\text{C}$ で5分間～48時間反応させる方法でハロアルケンを製造できる。このハロアルケンにさらにテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、例えば $n-BuLi$ 等の有機リチウム化合物を $-100^\circ\text{C} \sim +100^\circ\text{C}$ で5分間～48時間反応させることにより化合物IIIを製造できる。必要に応じ化合物に存在する官能基を保護してこの変換を行うこともできる (scheme 5)。

【0193】

〔化47〕

Scheme 5



【0194】(式中、 X^{18} 、 X^{19} は同時に臭素原子を表すか、または、一方が塩素原子を表し、一方が水素原子を表し、 R^2 は前記と同義を表す)

b) R^2 が特に、アミノ基、アニリノ基、フェノキシ基、アルコキシ基、アルカノイルオキシ基 (いずれも置換されていてもよい) を表す場合。

上記a)の方法の他にもscheme 6に示す方法でも製造できる。すなわち対応するケトンにエチルマグネシウムハライド、リチウムトリメチルシリルアセチリド、あるいはこれらを CCl_3 と反応させて調製できるエチルセリウム化合物等のエチル化剤をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、ヘキサン等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、 $-100^\circ\text{C} \sim +100^\circ\text{C}$ で5分間～48時間反応させることにより製造できるアルコール体IIIaを酸無水物、酸クロリド等のアシル化剤をジクロロメタン、トルエン、アセトニトリル等の適当な溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下もしくはこれら塩基を溶媒兼用で用い $0^\circ\text{C} \sim +150^\circ\text{C}$ で5分間～48時間反応させることによりIIIb (X^{20} =アルカノイルオキシ基を表す、 R^{18} は水素原子

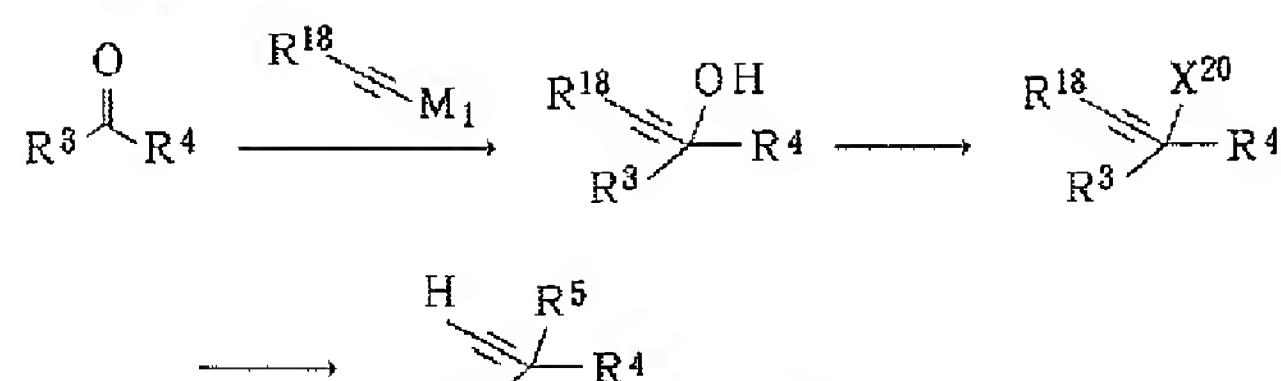
またはトリアルキルシリル基を表す)を製造できる。またケトンにエチル化剤を反応させ、系中に発生するアルコキシドを酸無水物、酸クロリド等のアシル化剤で直接補足する方法によってもIIIb (X^{20} 、 R^{18} は既に定義した通り)を製造できる。IIIbのうち R^{18} がトリメチルシリル等のシリル基を表す化合物に塩酸等の酸やテトラブチルアンモニウムフロリド、フッ化セシウム等の脱シリル化剤を水、メタノール、テトラヒドロフラン等適当な溶媒中、 $0^\circ\text{C} \sim +150^\circ\text{C}$ で5分間～48時間作用させることで、IIIb (R^{18} =水素原子)に変換できる。

【0195】化合物IIIb (X^{20} =アルカノイルオキシ基を表し、 R^{18} は水素原子を表す)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、トルエン、アセトニトリル等の溶媒中、触媒量の $CuCl$ 、 CuI あるいは銅粉等の銅化合物の存在下、対応するアミン、アニリン、もしくはフェノール (いずれも置換されていてもよい) $0^\circ\text{C} \sim +150^\circ\text{C}$ で5分間～48時間反応させることによりIIIを製造できる。

【0196】

〔化48〕

Scheme 6



【0197】(式中、 R^{18} は水素原子、トリアルキルシリル等を表し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^{20} は前記と同義を表す)

c) R^2 が置換フェニル基を表す場合 (scheme 7)

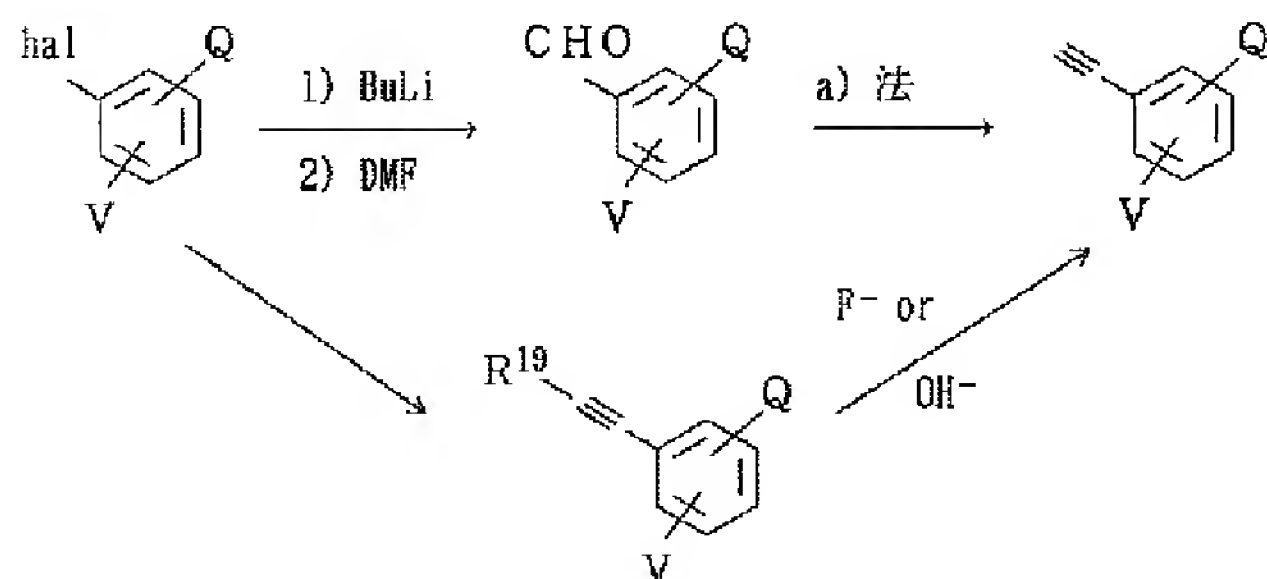
上記a)の方法の他、対応するハロベンゼンを例えば n -BuLi, Mg等 を作用させ調製できるアリールリチウムやアリールマグネシウムハライドの有機金属化合物に例えばN, N'-ジメチルホルムアミド等を反応させる方法でアルデヒドXが製造でき、Xを上記a)の方法

に準じることによりIIIを製造できる。また例えば、ハロベンゼンとトリメチルシリルアセチレン、3-メチル-1-ブチン-3-オールもしくはそれらの金属アセチリドをPd, Cu等の金属触媒存在下カップリング反応を行い、脱シリル化の条件、もしくはブタノール等適当な溶媒中、水酸化カリウム等の塩基を $50^{\circ}\text{C}\sim+200^{\circ}\text{C}$ で5分間～48時間反応させ、末端アセチレンを精製させる方法でもIIIを製造できる。

【0198】

【化49】

Scheme 7



(式中、 R^{19} はトリメチルシリル基、 $\text{Me}-\text{C}(\text{Me})_2-\text{OH}$ を表し、hal、Q、Vは前記と同義を表す)

【0199】2) 上記一般式(I)で表される化合物のうち、 R^1 がフッ素原子、ヨウ素原子；ヒドロキシル基；無置換のフェニル基； $C_1\sim C_5$ のアルキルもしくは $C_1\sim C_5$ のアルカノイル基で置換されたアミノ基；カルボキシル基もしくは $C_1\sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_1\sim C_5$ アルコキシ基を表す化合物の製造法

a) R^1 がヒドロキシル基；無置換のフェニル基； $C_1\sim C_5$ のアルキル基で置換されたアミノ基；または無置換の $C_1\sim C_5$ アルコキシ基を表す場合

【0200】上記製造法1)で製造できる化合物I ($R^{1a}=Cl$ またはBr)を水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒中、トリエチルアミン、ジアザビシクロウンデセン等の含窒素塩基、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下あるいは非存在下、水または $C_1\sim C_5$ のアルコール、あるいはこれの金属塩、または対応する $\text{HNR}^{1e}\text{R}^{1f}$ (式中、 R^{1e} 、 R^{1f} は水素原子、フェニル基、または $C_1\sim C_5$ のアルキル基を表す)を $0^{\circ}\text{C}\sim+150^{\circ}\text{C}$ の温度で5分間～48時間反応

させる方法で製造できる。この際、例えば $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ 等の相関移動触媒を共存させてもよい。また、ここでアンモニア水を反応させれば、化合物I ($R^{1a}=\text{NH}_2$)も製造できる。

【0201】b) R^1 が $C_1\sim C_5$ のアルカノイル基で置換されたアミノ基の場合

上記製造法1)もしくは2)-a)で製造できる化合物I ($R^{1a}=\text{NH}_2$)を水、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒中、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等の含窒素塩基、あるいは水酸化ナトリウム等の塩基存在下、対応する酸無水物($R^{1g}\text{CO})_2\text{O}$ 、もしくは酸クロリド($R^{1g}\text{COCl}$)(いずれも式中、 R^{1g} は $C_1\sim C_5$ のアルキル基を表す)を $0^{\circ}\text{C}\sim+150^{\circ}\text{C}$ の温度で5分間～48時間反応させる方法で製造できる。

【0202】c) R^1 がフッ素原子、ヨウ素原子を表す場合

上記製造法1)で製造できる化合物I ($R^{1a}=Cl$ またはBr)をジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシ

ド等の極性溶媒中、あるいはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒中、対応するフッ化カリ、フッ化ナトリウム等のフッ素化剤、またはヨウ化カリ等のヨウ素化剤を 0°C ～ $+150^{\circ}\text{C}$ の温度で5分間～48時間反応させる方法で製造できる。また化合物I ($\text{R}^{1a}=\text{NH}_2$) を水、エタノール等の極性溶媒中、または無溶媒で亜硝酸ナトリウム／塩酸もしくは酢酸等のジアゾ化反応の条件下、ヨウ化カリウム等のヨウ素化剤を作用させることにより、化合物I ($\text{R}^{1a}=\text{I}$) を、ホウフッ化水素酸 (HBF_4) 水溶液を作用させる事により、化合物I ($\text{R}^{1a}=\text{F}$) が製造できる。後者の場合、亜硝酸ナトリウム／ HBF_4 水溶液を用いてもよい。

【0203】d) R^1 がカルボキシ基もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルコキシ基を表す場合

上記製造法1) で製造できる化合物I ($\text{R}^{1a}=\text{C1}$ または Br) をジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒中、あるいはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒中、対応する $\text{HO}- (\text{CH}_2)_w -\text{COOR}_w$ (式中、 w は1～5の整数を表し、 R_w は水素原子もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基を表す) と水素化ナトリウム、水素化カリウム等、あるいはブチルリチウム等から調製されるアルコキシドと反応させることにより製造できる。 R_w が $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基を表すものはさらに、メタノール、水、ジクロロメタン等の適当な溶媒中、水酸化ナトリウム等の塩基または塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸を作用させ加水分解することによっても、 R^1 がカルボン酸で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルコキシ基を表すものを製造できる。

【0204】3) 上記一般式(I) で表される化合物のうち分子内にエステル、アミド、スルホンアミド等を有する化合物の製造法

上記製造法1) で示したようにIII (もしくはIII') がエステル、アミド、スルホンアミド等を有したものでカップリング反応を行う方法のほか、例えば対応するアルコール、カルボン酸、アミンを有するIII を製造法1) の方法に従いカップリングの後、エステル化、アミド化等を行うことにより目的物を製造することもできる。

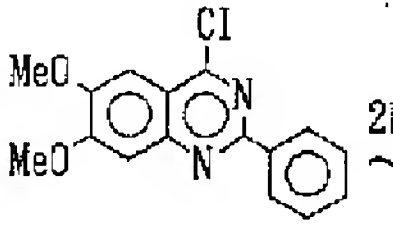
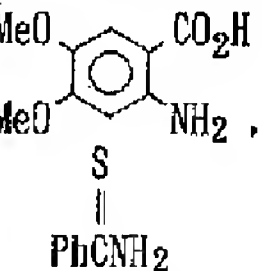
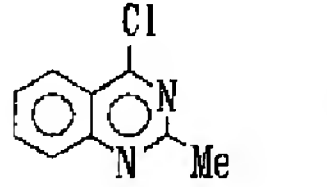
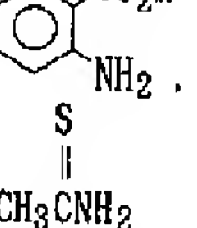
【0205】本発明のエチニルピリミジン誘導体は、チロシンキナーゼ阻害活性及び癌細胞増殖抑制作用を有し、制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤または癌細胞増殖抑制薬として使用することが可能である。上記一般式(I) で示される本発明化合物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なる。通常、成人一人あたり、一回につき、1mgから1.0gの範囲で、一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、一回につき1

mgから5gの範囲で、一日一回から数回非経口投与されるか、または、一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0206】本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤にはハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよいし、また2以上の層で被膜してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0207】経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される溶液剤、乳濁剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤(精製水、エタノール)を含んでいてもよい。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2868691号および同第3095355号明細書に詳しく記載されている。

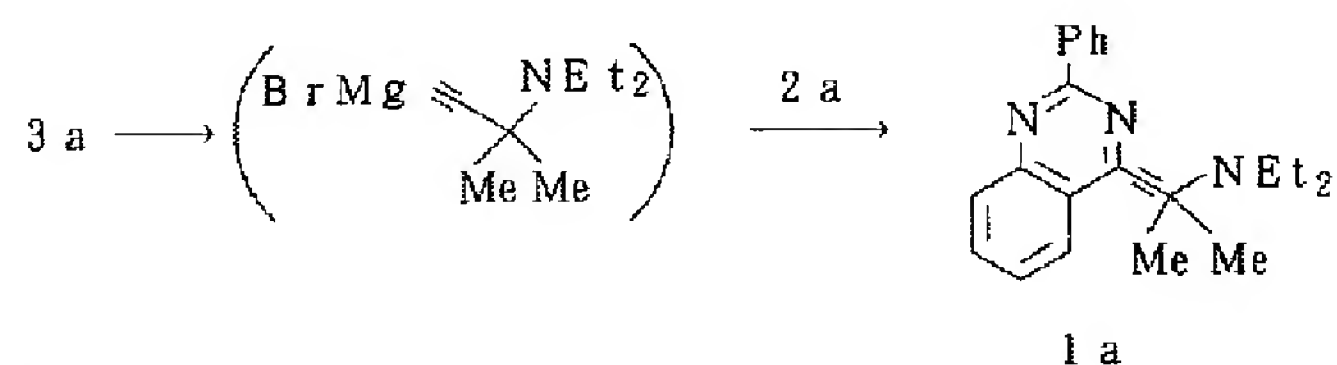
【0208】本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノール、ポリソルベート80等がある。このような組成物

合成例	クロロキナゾリン	出発物質	収率	¹ H NMR(CDCl ₃) δ ppm
3			1.3%	(300MHz) 4.06(s, 3H), 4.08(s, 3H), 7.36(s, 1H), 7.38(s, 3H), 7.49(m, 3H), 8.51(m, 2H)
4			27%	(250MHz) 2.87(s, 3H), 7.67(m, 1H), 7.90-8.05(m, 2H), 8.23(d, J=8.1 Hz, 1H)

【0215】 実施例1 エチニルキナゾリン1a

【化52】

【0216】



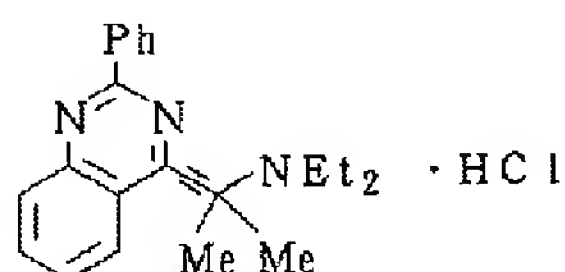
【0217】 合成例2で製造したアミノアセチレン3a (500mg、3.59mmol)のTHF溶液(10ml)に室温でEtMgBr (3.55ml、3.55mmol、1.0M THF溶液)を加え40分間還流し、エチニルグリニヤを調製した。一方、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21mg、0.03mmol)とPPh₃ (31mg、1.2mmol)のTHF溶液(5ml)を室温で40分間攪拌し、この溶液に2a (480mg、2.00mmol)と上記エチニルグリニヤを室温で加え、3時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加え減圧下濃縮した。残渣に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(20ml)とEtOAc(30ml)を加え、有機層を分離した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥後、減圧下溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、カップリング生成物1a (700mg、定量的)を得た。

1a: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.19 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.64 (s, 6H), 2.88 (q, J=7.2Hz, 4H), 7.40-7.60 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.60 (m, 2H)。

実施例2

【0218】

【化53】



【0219】 実施例1で得られた1a (140mg、0.4mmol)をEt₂O (2ml)に溶解し、氷浴上攪拌しながら4N HCl/EtOAc溶液(0.1ml、0.4mmol)をゆっくり滴下した。室温まで昇温後、生成物を濾取、乾燥し、1aの塩酸塩(1a · HCl)を白色粉末結晶(70mg、46%)として得た。

1a · HCl: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.66 (m, 6H), 2.18 (m, 6H), 3.43 (br s, 2H), 3.66 (br s, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.10-8.25 (m, 2H), 8.60 (m, 2H), 12.6 (br s, 1H)；

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3449, 2986, 2415, 2236, 1613, 1562, 1534, 1487, 1022, 768, 706；

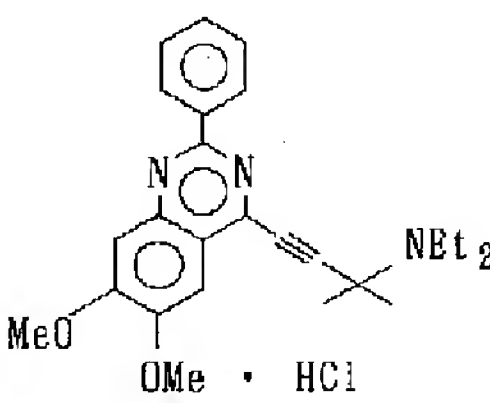
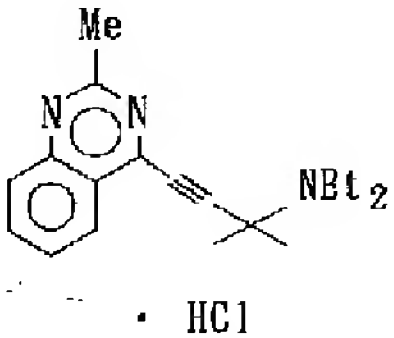
mp 165-168℃

【0220】 実施例3～6

合成例1～4で製造したクロロキナゾリン2a～2cとアミノアセチレン3a、3b (3bの製造法は合成例8に記す)を用い実施例1、2と同様な操作を行い目的化合物を製造した。構造、収率および物性値を次に示す。

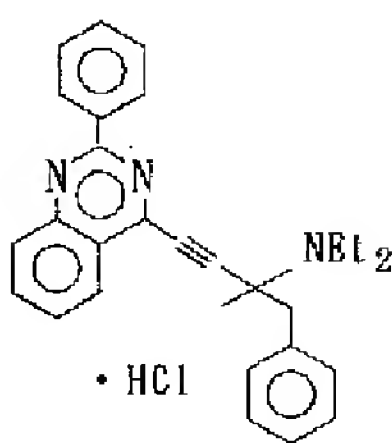
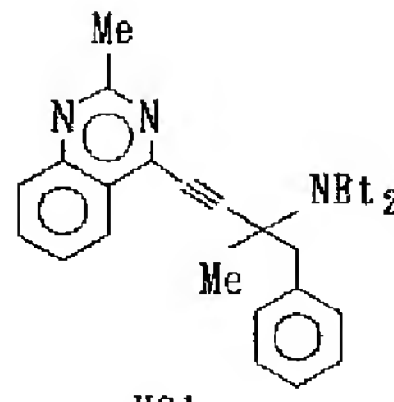
【0221】

【表131】

実施例	化 合 物	出発物質	¹ H-NMR	IR	性状及び融点	収率
3		2b, 3a ~ ~	(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.66(t, J=7.2Hz, 6H), 2.14(s, 6H), 3.37(m, 2H), 3.67(m, 2H), 4.10(s, 3H), 4.13(s, 3H), 7.38(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.45-7.55(m, 3H), 8.52-8.58(m, 2H), 12.60(br s, 1H).	(KBr) ν cm ⁻¹ 3430, 2988, 2944, 1616, 1568, 1539, 1499, 1466, 1427, 1306, 1229, 1169, 1096, 1028, 1001, 841, 770, 702	白色粉末状固体 mp 185-191°C	62%
4		2c, 3a ~ ~	(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.64(t, J=7.4Hz, 6H), 2.15(s, 6H), 2.90(s, 3H), 3.39(m, 2H), 3.64(m, 2H), 7.69(m, 1H), 7.85-8.10(m, 2H), 8.18(d, J=8.0Hz, 1H), 12.50(br s, 1H).	(KBr) ν cm ⁻¹ 3426, 2988, 2403, 2238, 1611, 1547, 1484, 1389, 1329, 1240, 1159, 1015, 779.	黄色粉末結晶 mp 164-166°C (dec)	4%

【0222】

【表132】

実施例	化 合 物	出発物質	¹ H-NMR	IR	性状及び融点	収率
5		2a, (3b)* ~ ~	(250MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.61(s, 6H), 1.69(t, J=7.4Hz, 3H), 1.76(t, J=7.3Hz, 3H), 2.01(s, 3H), 3.40-3.65(m, 2H), 3.64(d, J=12.5Hz, 1H), 3.70-3.90(m, 2H), 3.97(d, J=12.5Hz, 1H), 7.36(m, 3H), 7.50-7.62(m, 6H), 7.87(d, J=8.2Hz, 1H), 7.94(m, 1H), 8.12(d, J=8.6Hz, 1H), 8.56-8.68(m, 2H), 12.65(br s, 1H).		白色粉末固体 mp 176-179°C	3%
6		2b, 3b* ~ ~	(300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.67(t, J=7.8Hz, 3H), 1.73(t, J=7.7Hz, 3H), 1.98(s, 3H), 2.90(s, 3H), 3.40-3.60(m, 2H), 3.63(d, J=12.5Hz, 1H), 3.80-3.95(m, 2H), 3.95(d, J=12.5Hz, 1H), 7.25-7.42(m, 3H), 7.48(m, 2H), 7.56(m, 1H), 7.80-8.05(m, 3H), 12.6(br s, 1H).		淡黄色粉末結晶	48%

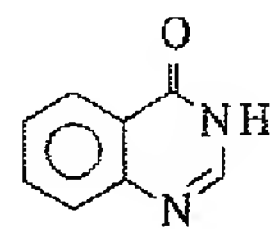
*合成例8

【0223】合成例5 4-クロロキノゾリン(2d)

1)

【0224】

【化54】



4d

【0225】アントラニル酸(11.45g、83.5mmol)およびホルムアミド(8.5ml)を135℃で2時間攪拌し、冷却後、沈殿物を濾取した。アセト

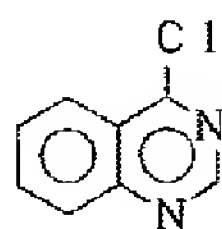
ンで懸洗後、濾取して目的物であるキナゾリン-4-オン(4d)(4.06g、33%)を得た。

4d: ^1H NMR (DMSO-d, 250MHz) δ ppm: 7.50 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 12.25 (br s, 1H).

2)

【0226】

【化55】



2d

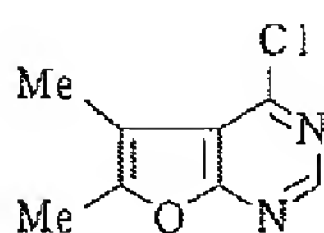
【0227】上記キナゾリン-4-オン(4d)(4.15g、28.4mmol)に PCl_5 (5.9g、28.4mmol)、 POCl_3 (30ml)を加え、2時間還流した。減圧下、過剰の POCl_3 および低沸点物を留去後、氷浴上撈拌しながら CHCl_3 (50ml)および飽和 NaHCO_3 水溶液(50ml)を加えた。 CHCl_3 層を乾燥(Na_2CO_3)、濃縮し、ヘキサンで懸洗後、沈殿物を濾取し、クロロキナゾリン(2d)(4.01g、86%)を得た。

2c: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.73 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.07 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 9.05 (s, 1H).

合成例6

【0228】

【化56】



2e

【0229】Johannsenらが報告している方法(Chimica Scripta, 1986, 26, 347-351)に従い製造した5,6-Dimethylfuro[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one(1.08g、6.62mmol)に POCl_3 (4ml)を加え還流させた。減圧下、過剰の POCl_3 と低沸点物を留去し、残渣を CHCl_3 (15ml)に溶解した。氷浴上撈拌しながら、液相がアルカリ性になるまで28%アンモニア水を加えた。 CHCl_3 (20ml \times 2)で抽出し、乾燥(Na_2SO_4)、濃縮し、目的物である2e(960mg、79%)を淡黄色固体として得た。

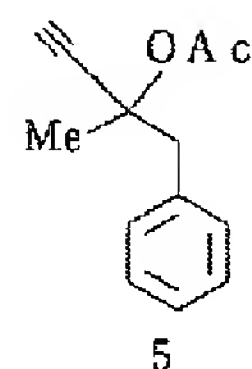
2e: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm:

m: 2.34 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 8.63 (s, 1H).

合成例7 アセテート5

【0230】

【化57】



5

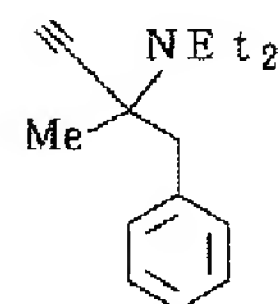
【0231】0.5MエチルマグネシウムクロリドTHF溶液(500ml、0.25mol)に氷冷下、フェニルアセトン(30.0g、0.224mol)のTHF溶液(20ml)を滴下した。1.5時間撈拌した後、無水酢酸(30ml、0.316mol)を滴下し1時間撈拌した。反応液を減圧下濃縮した後、塩化アンモニウム飽和水溶液(500ml)を注いだ。反応混合物をエーテル(300ml \times 1、100ml \times 1)で抽出した後、有機層を NaHCO_3 飽和水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(silica 250g、ヘキサン \rightarrow ヘキサン:EtOAc=8:1)で精製しアセテート5(39.34g、87%)を得た。

【0232】5: ^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.64 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 3.19 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.25 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.30 (m, 5H).

合成例8 アミノアセチレン3b

【0233】

【化58】



3b

【0234】合成例7で製造したアセテート5(1.39g、6.86mmol)、 CuCl (47mg、0.47mmol)および Et_2NH (1.67ml、16.1mmol)のTHF溶液(15ml)を1時間還流した。減圧下溶媒を留去しエーテル(10ml)を加え3N HCl水溶液(10ml \times 2)で抽出した。抽出液を氷浴上撈拌し、水層がアルカリ性になるまで K_2CO_3 を少しずつ加え、生成物を CH_2Cl_2 (10ml)続いて EtOAc (20ml)で抽出した。有機層を10%アンモニア水(15ml)で洗浄後、乾燥(Na_2SO_4)、濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラ

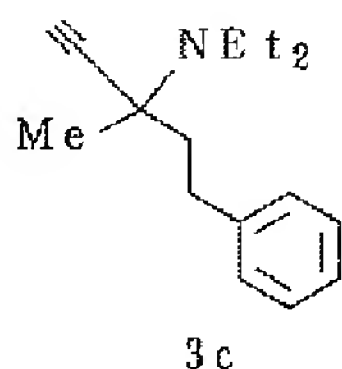
ムクロマトグラフィー (silica 15 g, ヘキサン: EtOAc = 9 : 1) で精製し、目的物 3b (0.35 g、24%) を油状物質として得た。

【0235】 3b: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.13 (t, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.25 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.75 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 2.78 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 3.10 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 7.15–7.35 (m, 5H).

合成例 9 アミノアセチレン 3c

【0236】

【化59】



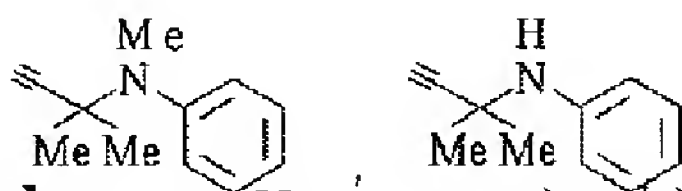
【0237】 出発物質としてベンジルアセトンを用い、合成例 7 および 8 と同様な操作を行い 3c (収率 22%) を油状物質として得た。

3c: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.09 (t, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.84–2.40 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.60–2.84 (m, 6H), 7.13–7.35 (m, 5H).

合成例 10、11 アニリノアセチレン 3d、3e

【0238】

【化60】



【0239】 R. S. Hanzelらの方法 (J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 4908) でそれぞれ製造した。

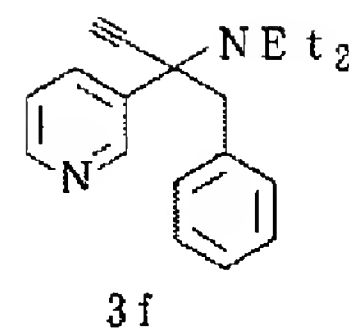
3d: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.40 (s, 6H), 2.39 (s, 1H), 2.85 (s, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.22–7.40 (m, 4H).

3e: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.61 (s, 6H), 2.35 (s, 1H), 6.79 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.19 (m, 2H).

合成例 12 アミノアセチレン 3f

【0240】

【化61】



【0241】 1) Diethylamino-(3-pyridyl)-acetonitrile

Et_2NH (7.2 g、98.6 mmol) に濃塩酸を少しずつ加え中和し、3-pyridinecarboxaldehyde (7.1 ml、75.0 mmol) を加えた。KCN (4.88 g) の水溶液 (15 ml) を加え、3時間還流させた後、水 (30 ml) を加えエーテルで抽出した (50 ml \times 1、20 ml \times 1)。有機層を水 (30 ml \times 2)、飽和食塩水 (30 ml) で洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮し Diethylamino-(3-pyridyl)-acetonitrile (12.55 g、88%) を得た。

2) Diethylamino-(3-pyridyl)-acetonitrile (888 mg、4.69 mmol) の THF (15 ml) – HMPA (5 ml) 溶液を -68°C に冷却し、そこへ 1.0 M の Lithium bis(trimethylsilyl)amide (7.0 ml、7.0 mmol) をゆっくり加えた。この温度で 45 分間攪拌後、ベンジルブロミド (0.67 ml、5.63 mmol) を滴下し、反応溶液を徐々に室温まで昇温した。水を加え反応を停止させた後反応混合物を濃縮し、エーテル (50 ml) で抽出した。抽出液を水 (40 ml \times 2) で洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣 (1.90 g) を氷浴上攪拌しながら 0.5 M エチルマグネシウムブロミド THF 溶液 (36.5 ml、18.3 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加えて反応を停止させた後、濃縮しエーテル (50 ml \times 2) で抽出した。エーテル層を希塩酸で抽出し、抽出液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を液相がアルカリ性を呈するまで加え、ジクロロメタン (20 ml \times 2) で抽出した。有機層を乾燥、濃縮し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 4 : 1) で精製し、目的物 3f (840 mg、65%) を油状物質として得た。

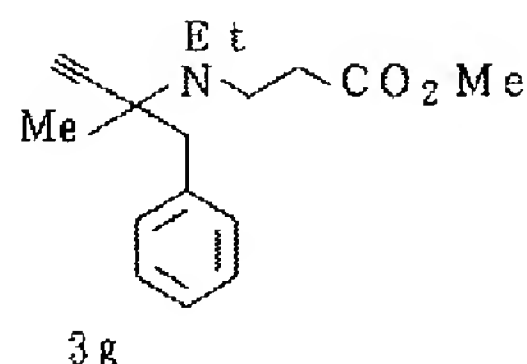
【0242】 3f: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.13 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.54 (2dq, $J=14.0$, 7.1, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.83 (2dq, $J=14.0$, 7.1 Hz, 2H), 2.93 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 6.67–6.76 (m, 2H), 6.96–7.12 (m, 4H), 7.63 (dt, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1H), 8.40 (dd, $J=1.0$, 2.0 Hz, 1H).

7, 4.7 Hz, 1H), 8.69 (m, 1H).

合成例13 アミノアセチレン3g

【0243】

【化62】

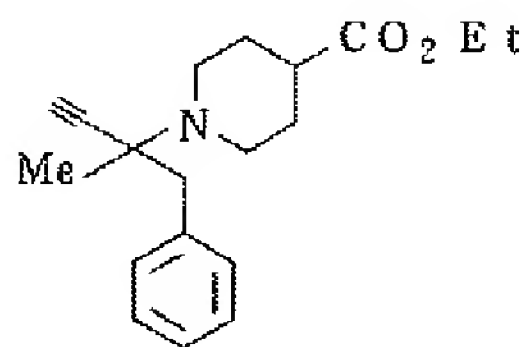


【0244】1) Methyl 3-ethylaminopropionate

EtNH₂ (33g、720mmol) のMeOH溶液 (150ml) に4~6℃でアクリル酸メチル (54ml、600mmol) を20分以上かけて滴下した。24時間後、常圧でMeOHを留去後さらに減圧で蒸留し、Methyl 3-ethylaminopropionate (32.94g、42%) を無色透明液体として得た。

bp 70℃/20mmHg; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.11 (t, J=7.1 Hz, 3H), 2.52 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.66 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.89 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H).

【0245】2) 出発物質としてMethyl 3-ethylaminopropionateおよびアセテート5 (合成例7) を用い、合成例8と同様な操作を行い3gを淡黄色油状物質として得た (収率41%)。



【0249】出発物質としてアセテート5 (合成例7) と、Ethyl 4-piperidinecarboxylateおよび1-(Ethoxycarbonylmethyl)piperazineを用い合成例8と同様な操作を行い3iおよび3jをそれぞれ製造した (精製法を化合物番号後のカッコ内に示す)。

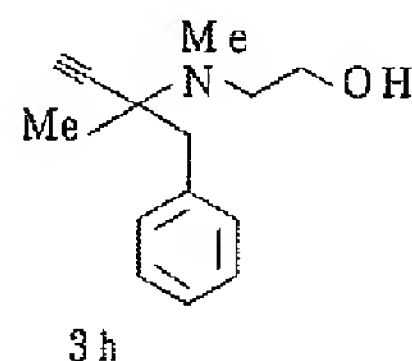
3i: (ヘキサンで懸洗); 収率59%; 淡黄色結晶; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.22 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.24-2.43 (m, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.84 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.05 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.15-7.36

3g: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.20-3.12 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 7.18-7.35 (m, 5H).

合成例14 アミノアセチレン3h

【0246】

【化63】



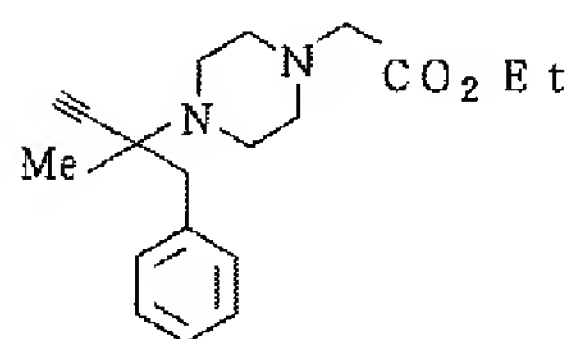
【0247】出発物質としてN-Methylethanolamineおよびアセテート5 (合成例7) を用い、合成例8と同様な操作を行い3hを淡黄色油状物質として得た (収率77%)。

3h: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (s, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.74-2.83 (m, 3H), 3.09 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.55-3.68 (m, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H).

合成例15、16 アミノアセチレン3i、3j

【0248】

【化64】



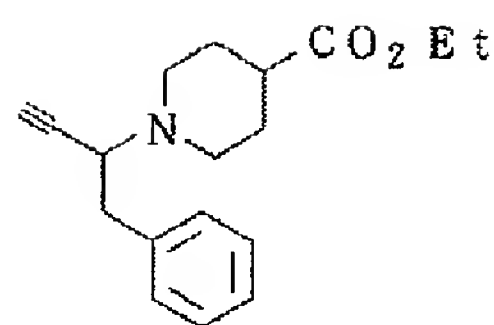
3j (m, 5H).

【0250】3j: (EtOH-H₂Oで懸洗); 収率50%; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.21 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.61-2.73 (m, 4H), 2.80 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.07 (t, J=13.2 Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 4.27 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H).

合成例17 アミノアセチレン3k

【0251】

【化65】



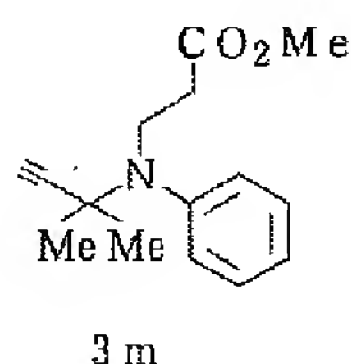
【0252】合成例7のフェニルアセトンの代わりにフェニルアセトアルデヒドを用い同様な操作で3-acetoxy-4-phenyl-1-butyneに変換し、さらにこれとEthyl 4-piperidine-carboxylateを用い、合成例8と同様な操作で3kを製造した。

3k: 収率22%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.65–2.86 (m, 2H), 2.86–2.04 (m, 2H), 2.24–2.40 (m, 3H), 2.50 (dt, $J=3.0, 11.3$ Hz, 1H), 2.70–2.80 (m, 1H), 2.84–3.07 (m, 3H), 3.54 (ddd, $J=2.2, 5.6, 9.3$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.08–7.40 (m, 5H).

合成例18 アミノアセチレン3m

【0253】

【化66】



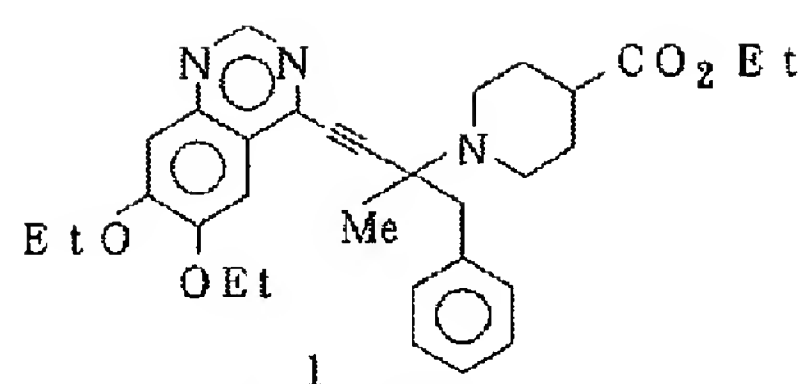
【0254】W. S. Johnsonらの方法 (J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 1901) で製造したMethyl β -anilinopropionateと3-Chloro-3-methyl-1-butyneを用いて、合成例10 {R. S. Hanzelらの方法 (J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 4908)} と同様な操作を行い3kを製造した。

3m: 収率28%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.31 (s, 6H), 2.26 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.39 (s, 1H), 3.45 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 7.12 (m, 1H), 7.25–7.38 (m, 4H).

実施例7 化合物1の製造

【0255】

【化67】



【0256】合成例15で製造したアミノアセチレン3i (7.34 g, 24.6 mmol) および4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン (合成例) (6.21 g, 24.6 mmol) のDMF溶液 (120 ml) に攪拌しながら窒素を40分間吹き込んだ。Et₃N (8.2 ml, 59.0 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (710 mg, 0.61 mmol) およびCuI (370 mg, 1.94 mmol) を加え、反応混合物を100℃で5時間加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) とEtOAc (100 ml) に分配した。有機層を乾燥 (Na₂SO₃)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン: EtOAc = 2:3) で精製し、目的物を赤褐色タール状物質として得た (10.58 g, 83%)。

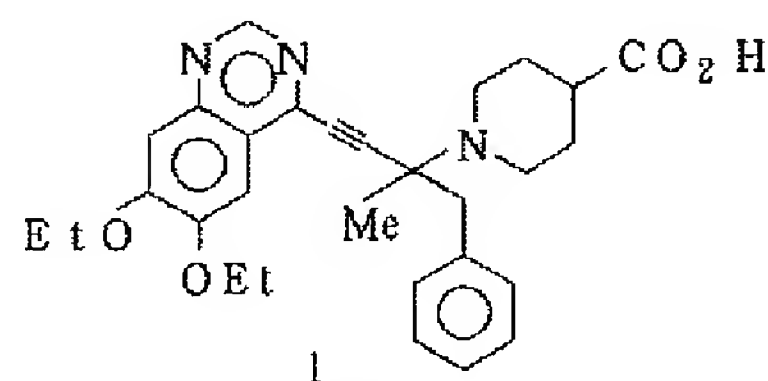
【0257】 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.50 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.56 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.72–1.95 (m, 2H), 1.93–2.10 (m, 2H), 2.36 (tt, $J=4.0, 11.5$ Hz, 1H), 2.46 (dt, $J=2.5, 11.4$ Hz, 1H), 2.56 (dt, $J=2.5, 11.4$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.22–3.35 (m, 1H), 3.45 (br d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.28 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.10–7.30 (m, 5H), 7.30–7.45 (m, 2H), 9.08 (s, 1H).

IR (film) ν cm⁻¹: 2982, 2936, 2809, 2213, 1732, 1613, 1568, 1045, 855, 756, 702.

実施例8 化合物1の製造

【0258】

【化68】



【0259】実施例7で製造したエステル (10.01

g、19.4 mmol) の EtOH 溶液 (100 ml) に 2N NaOH 水溶液 (25 ml、50 mmol) を加え室温で 1.5 時間撹拌した。減圧下濃縮乾固し、残渣に EtOH (2 ml) を加え、撹拌しながら 10% クエン酸水溶液 (180 ml) を加えた。室温で 30 分撹拌した後、沈殿物を濾取、洗浄 (水-EtOH)、乾燥し、目的物を淡黄色粉末結晶として得た (9.04 g、96%)。さらにトルエンおよび EtOH-H₂O で順次懸洗し、精製物を白色粉末結晶として得た。

【0260】1: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm: 1.44 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.56 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.84-2.08 (m, 2H), 2.07-2.29 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 2H), 2.77 (br t, J=10.7 Hz, 1H), 2.97 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.28-3.56 (m, 2H), 3.38 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 4.28 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.18-7.44 (m, 6H), 9.20 (s, 1H).

IR (KBr) cm⁻¹: 3409, 2984, 2937, 2213, 1717, 1612, 1499, 1458, 1235, 1204, 1032, 936, 704, 662.

m. p. 212-215°C

P-SIMS m/z 488 (M+H)⁺

【0261】実施例9~90

上記合成例で製造したハロゲン化含窒素化合物とアセチレン化合物 (後述のものを含む) を用い発明化合物を製造した。構造、方法、収率、物性値等を次に示すが、方法の欄は用いた方法と精製法を示し、次の様に表すこととする。

方法

(カップリング反応) 実施例1、7の方法をそれぞれ A、Bとし、反応溶媒やパラジウム触媒に変更があった場合は使用したものをカッコ内に記した。

【0262】(塩酸塩化) 実施例2の操作をCとし、反応溶媒に変更があった場合はカッコ内に記した。

(加水分解反応) 実施例8の操作をDとし、反応溶媒に変更があった場合はカッコ内に記した。

精製法

シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製で、溶出液がヘキサノン-EtOAc系であるものを P1a、溶出液が CHCl₃-MeOH 系であるものを P1b と記した。ODS カラムクロマトグラフィーによる精製を P2 と記した。懸洗または再結晶による精製を P3 とし、その際の使用溶媒をカッコ内に記した。いずれの場合も最終精製物は減圧下乾燥した。

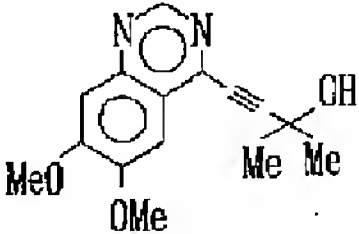
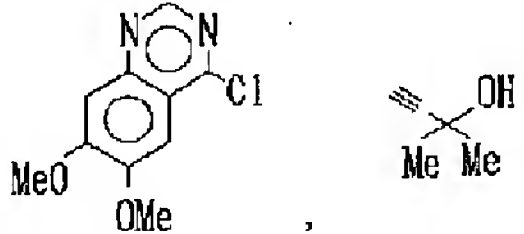
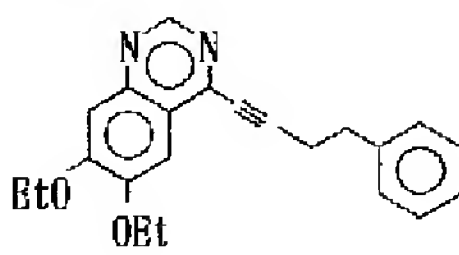
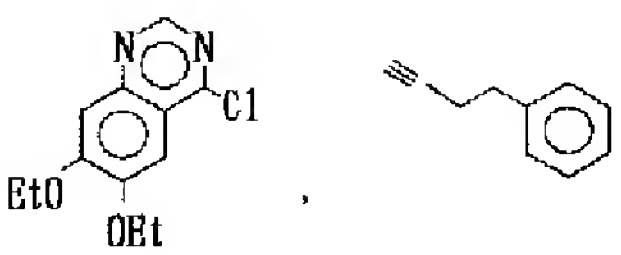
【0263】

【表133】

実施例9	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A P1b P1a	45	褐色油状
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.20 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.90-3.07 (m, 5H), 3.33 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.15-7.32 (m, 5H), 7.32-7.45 (m, 2H), 9.10 (s, 1H).					
実施例10	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	76	白色粉末結晶 mp 186-188°C
スペクトルデータ ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 250MHz) δ ppm: 1.50 (br t, J=6.9 Hz, 3H), 1.79 (s, 3H), 3.35-3.53 (m, 2H), 3.47 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.69 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.75-4.95 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.45-7.57 (m, 2H), 9.09 (s, 1H), 1.50 (br s, 1H). IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3428, 2980, 2937, 2456, 1616, 1501, 1466, 1427, 1366, 1229, 1127, 995, 843, 772, 708.					

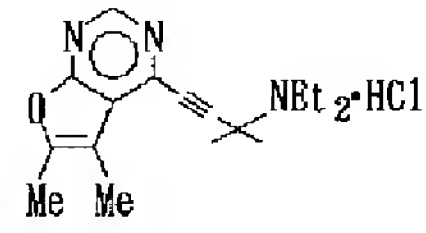
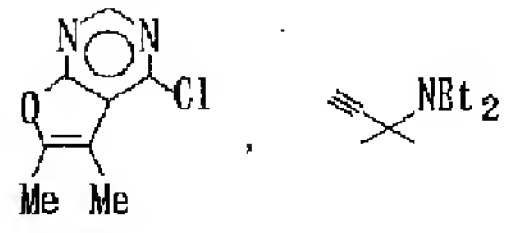
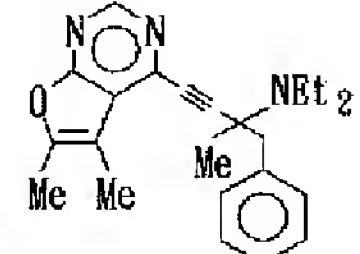
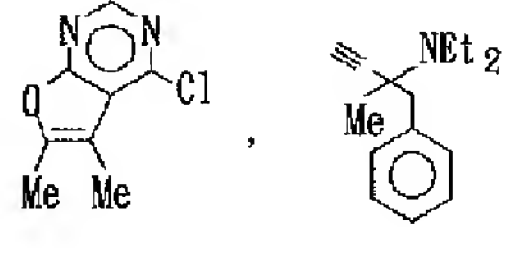
【0264】

【表134】

実施例 1 1	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B {PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ } Pla	83	黒褐色油状
<div>スペクトルデータ</div> <div>¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.76 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).</div>					
実施例 1 2	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A Pla P2	23	無色柱状結晶 mp 136°C
<div>スペクトルデータ</div> <div>¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 2.95 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.05 (m, 3H), 7.20-7.45 (m, 7H), 9.06 (s, 1H)</div> <div>IR (KBr) ν cm⁻¹: 2926, 2832, 2228, 1613, 1570, 1535, 1499, 1427, 1368, 1308, 1232, 1211, 1134, 997, 872, 696.</div>					

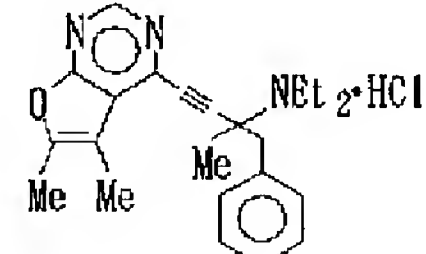
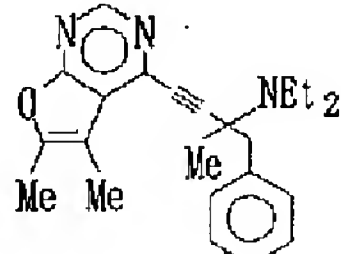
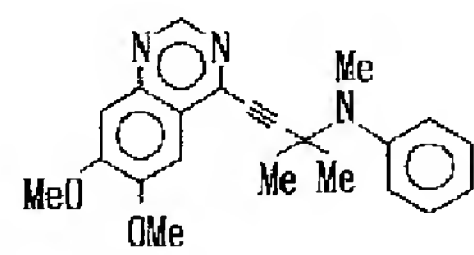
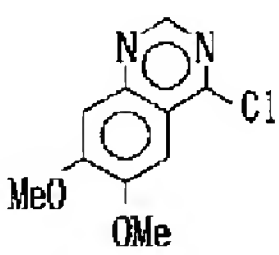
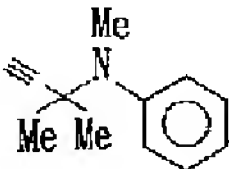
【0265】

【表135】

実施例 1 3	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A Pla C	14	白色粉末結晶 mp 179-184°C
<div>スペクトルデータ</div> <div>¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.61 (t, 7.4Hz, 6H), 2.09 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.25-3.42 (m, 2H), 3.55-3.70 (m, 2H), 8.82 (s, 1H), 12.45 (br s, 1H).</div> <div>IR (KBr) ν cm⁻¹: 3428, 2986, 2948, 2459, 1626, 1593, 1443, 1406, 1381, 1256, 1159, 1057, 1013, 966, 801, 627.</div>					
実施例 1 4	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A Pla	61	
<div>スペクトルデータ</div> <div>¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.17 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.41 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 5H), 3.26 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 8.80 (s, 1H)</div>					

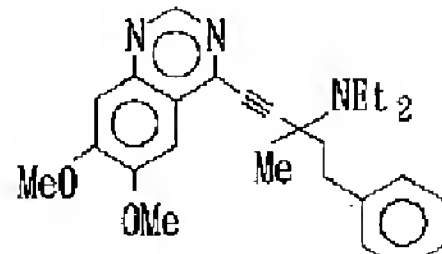
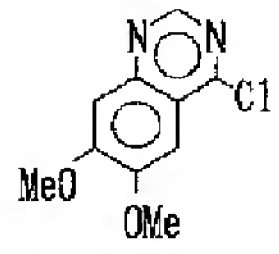
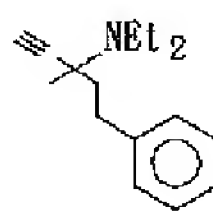
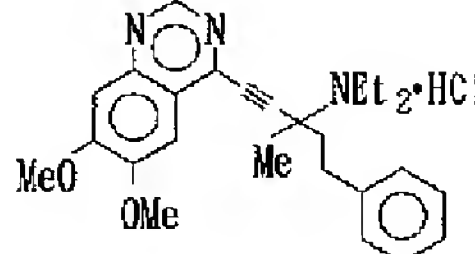
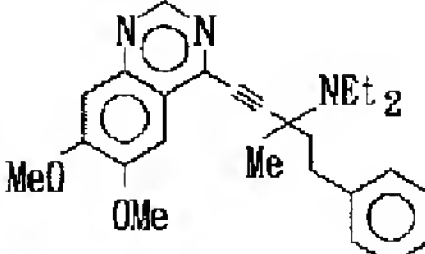
【0266】

【表136】

実施例 15	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	80	淡橙色結晶 mp 130-136°C
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3449, 2982, 2930, 2448, 1628, 1591, 1558, 1441, 1406, 1383, 1265, 1173, 1049, 801, 768, 708. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.63(t, J=7.3Hz, 3H), 1.71(t, J=7.2Hz, 3H), 1.91(s, 3H), 1.93(s, 3H), 3.30-3.90(m, 4H), 3.54(d, J=12.5Hz, 1H), 3.93(d, J=12.5Hz), 7.20-7.40(m, 3H), 7.40-7.50(m, 2H), 8.84(s, 1H), 12.50(br s, 1H).		
実施例 16	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		 , 	A Pla	100	淡橙色結晶 mp 148-151°C
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 2976, 2836, 2216, 1615, 1499, 1470, 1424, 1362, 1235, 1215, 1184, 1127, 993, 842, 789, 706. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.62(s, 6H), 3.02(s, 3H), 3.84(s, 3H), 4.07(s, 3H), 7.14(m, 1H), 7.27(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.37(s, 3H), 7.40(m, 2H).		

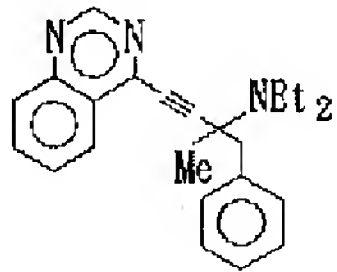
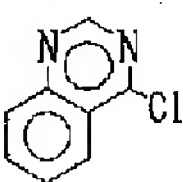
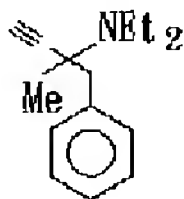
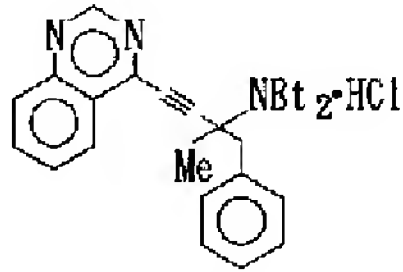
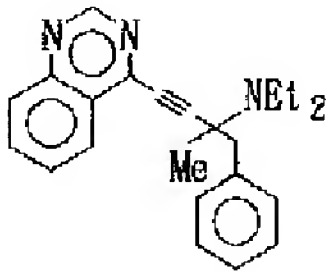
【0267】

【表137】

実施例 17	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		 , 	A Pla	60	
スペクトルデータ			¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.18(t, J=7.1Hz, 6H), 1.65(s, 3H), 2.17(m, 2H), 2.81-2.97(m, 6H), 7.15-7.40(m, 6H), 7.50(s, 1H), 9.09(s, 1H).		
実施例 18	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	50	淡黄色顆粒状結晶 mp 111-115°C 吸湿性
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3422, 2939, 2469, 2363, 1615, 1501, 1427, 1366, 1232, 1130, 992, 849, 702. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.64(br t, J=6.6Hz, 6H), 2.11(s, 3H), 2.20(m, 2H), 2.66(t, J=8.4Hz, 2H), 2.90-3.19(m, 2H), 3.32(m, 2H), 3.70(m, 2H), 4.09(s, 3H), 4.11(s, 3H), 7.10-7.20(m, 5H), 7.38(s, 1H), 7.58(s, 1H), 9.13(s, 1H), 12.60(br s, 1H).		

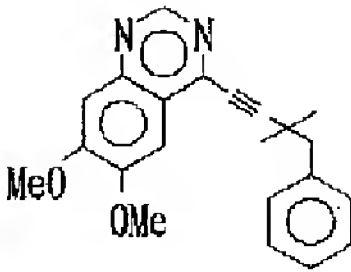
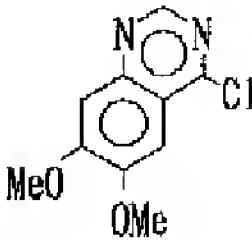
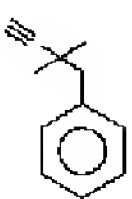
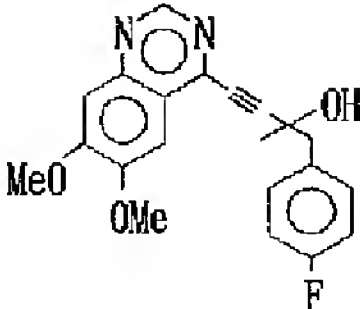
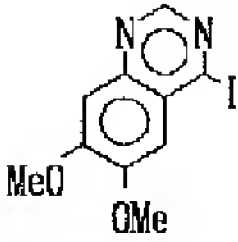
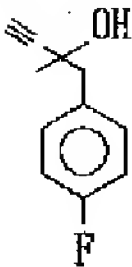
【0268】

【表138】

実施例 19	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		 , 	A P1a	84	
<div>スペクトルデータ</div> ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.21 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.50 (s, 3H), 2.86-3.10 (m, 5H), 3.33 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.21-7.35 (m, 3H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.03 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.04 (d, J=7.8Hz, 1H), 9.27 (s, 1H).					
実施例 20	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	71	白色粉末固体 mp 171-174°C
<div>スペクトルデータ</div> ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.70 (br s, 6H), 1.99 (s, 3H), 3.38-3.90 (m, 4H), 3.63 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.94 (d, J=12.5Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.43-7.55 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.90 (m, J=8.3Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 12.60 (br s, 1H). <div>IR (KBr) ν cm⁻¹: 3432, 3036, 2992, 2448, 2236, 1615, 1564, 1537, 1489, 1453, 1391, 1348, 1171, 887, 768, 743, 706, 673.</div>					

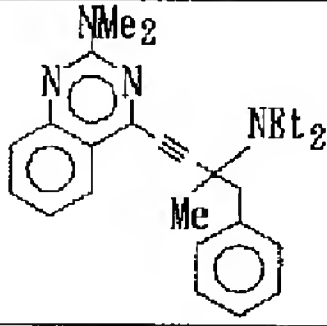
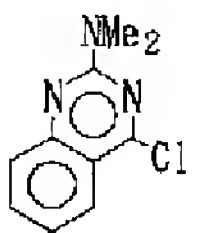
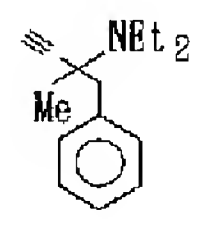
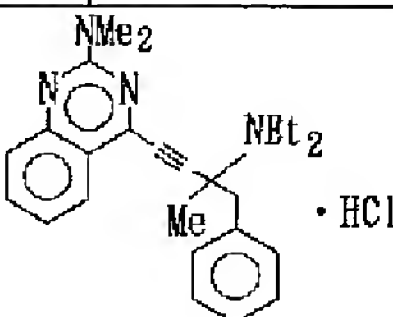
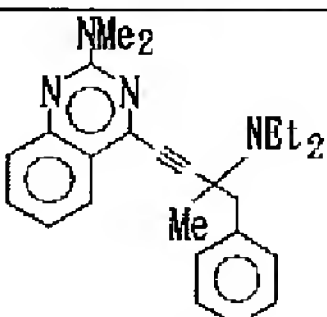
【0269】

【表139】

実施例 21	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		 , 	A P1a	50	
<div>スペクトルデータ</div> ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.45 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.20-7.32 (m, 7H), 9.07 (s, 1H).					
実施例 22	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		 , 	B THP Pd(Pd ₃) ₂ Cl ₂	78	mp 69-72°C
<div>スペクトルデータ</div> ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.75 (s, 3H), 3.09 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.19 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.99 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.7Hz, 1H), 9.09 (s, 1H).					

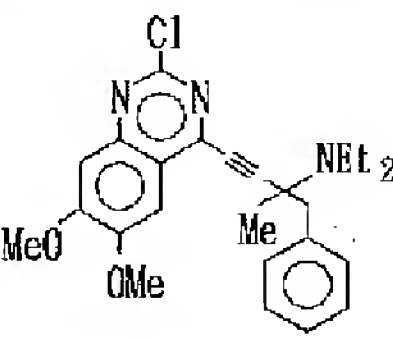
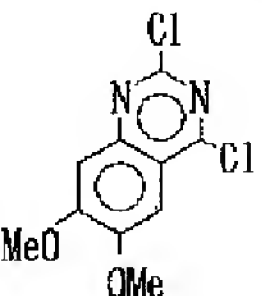
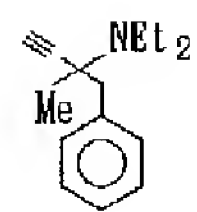
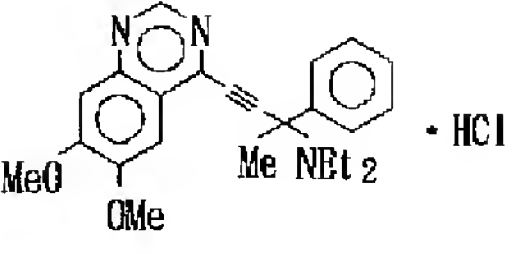
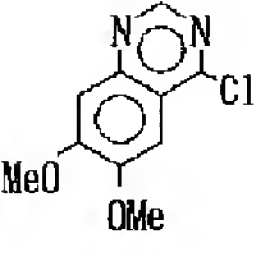
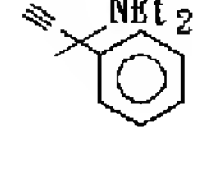
【0270】

【表140】

実施例 2 3	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		 	A P1a	89	
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 0.97 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.10 (s, 3H), 2.46 (m, 4H), 2.63 (d, J=13.2Hz, 1H), 2.90 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.96 (dt, J=1.0, 7.7Hz, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.34 (dt, J=1.5, 7.8Hz, 1H), 7.51 (dd, J=1.5, 7.7Hz, 1H)					
実施例 2 4	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	60	淡黄色結晶 mp 95-100℃ 吸湿性
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.42 (m, 6H), 1.59 (s, 3H), 2.60-2.90 (m, 2H), 3.00-3.60 (m, 8H), 3.33 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.62 (d, J=12.6Hz, 1H), 7.10-7.35 (m, 7H), 7.50 (m, 1H), 7.59 (dd, J=1.4, 7.7Hz, 1H), 12.50 (br s, 1H). IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3409, 2986, 2940, 2469, 2222, 1584, 1399, 1007, 754, 706.					

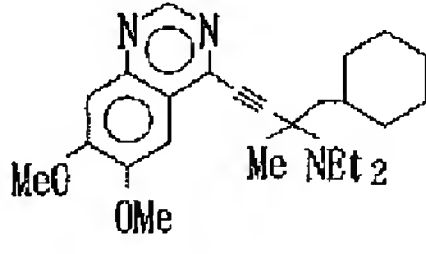
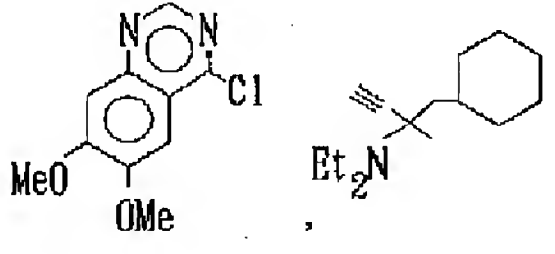
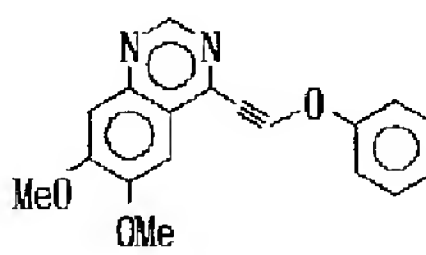
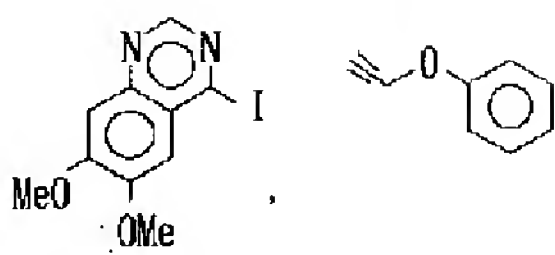
【0271】

【表141】

実施例 2 5	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		 	A P1a	82	
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.19 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.47 (s, 3H), 2.85-3.20 (m, 5H), 3.30 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.17-7.20 (m, 7H). ¹³ C NMR (CDCl ₃ , 75MHz) δ ppm: 15.2, 18.4, 25.4, 44.0, 46.2, 56.1, 56.7, 58.4, 60.0, 81.0, 103.6, 105.3, 106.0, 120.2, 126.7, 128.0, 131.0, 137.0, 150.1, 151.1, 151.4, 155.6, 157.3.					
実施例 2 6	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		 	A P2 C	6	mp 118℃ 褐色固体
スペクトルデータ IR (cm ⁻¹): 4427, 3407, 2919, 2851, 2643, 2473, 2365, 1589, 1503, 1429, 1364, 1252, 1046, 988, 851, 787, 702, 573, 476.					

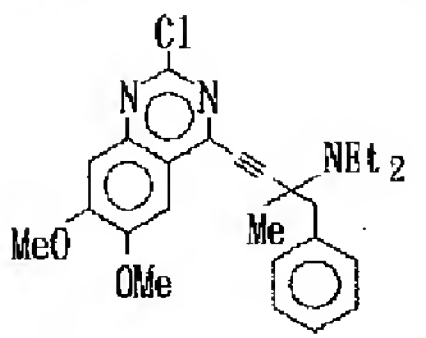
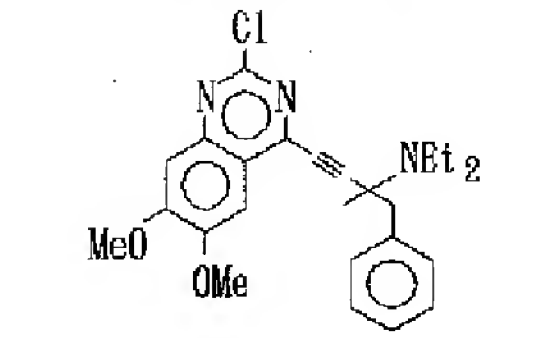
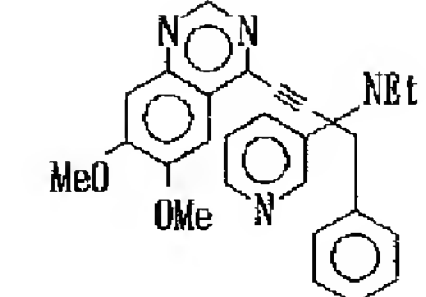
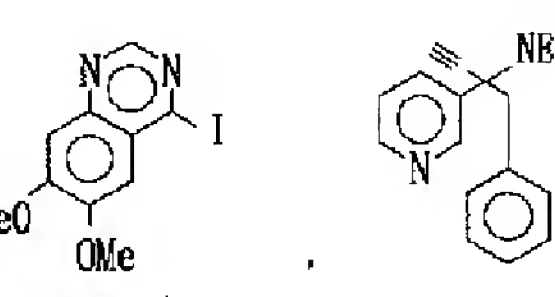
【0272】

【表142】

実施例 2 7	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A P2	8	粘稠性油状
スペクトルデータ			IR (cm ⁻¹): 2969, 2924, 2851, 2361, 2211, 1684, 1616, 1570, 1535, 1499, 1426, 1364, 1306, 1233, 1211, 1123, 998, 851, 784.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.07-1.37 (m, 5H), 1.14 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.65-2.03 (m, 8H), 2.83 (q, J=7.1Hz, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 9.08 (s, 1H).					
実施例 2 8	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B THF Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ P1a	31	mp 147-149°C
スペクトルデータ			IR (cm ⁻¹): 3428, 3057, 3015, 2973, 2936, 2836, 2361, 2342, 2230, 1613, 1497, 1427, 1368, 1304, 1229, 1213, 1034, 1015, 992, 870, 758, 693, 627.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 3.67 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 9.09 (s, 1H).					

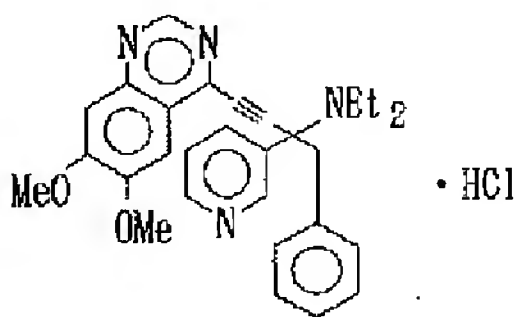
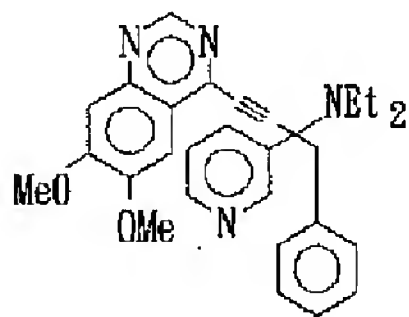
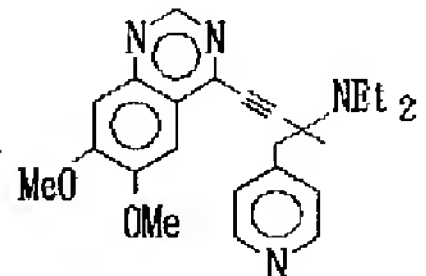
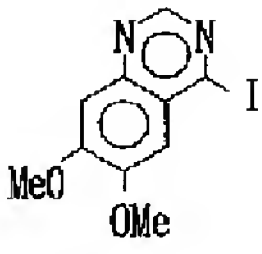
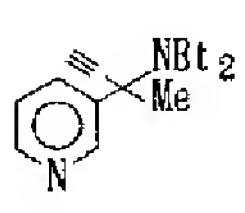
【0273】

【表143】

実施例 2 9	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	60	白色粉末固体 mp 178-185°C
スペクトルデータ			IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3428, 2976, 2940, 2444, 2236, 1615, 1564, 1503, 1460, 1437, 1400, 1235, 1144, 997, 841, 774, 704.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.60-1.80 (m, 6H), 1.95 (s, 3H), 3.30-3.55 (m, 2H), 3.65-3.90 (m, 2H), 3.79 (d, J=12.3Hz, 1H), 3.79 (d, J=12.3Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.40-7.50 (m, 2H), 12.81 (br s, 1H).					
実施例 3 0	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B (THF) P1a	21	
スペクトルデータ			¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.21 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.72 and 2.74 (2q, J=7.2Hz, 2H), 3.05 and 3.08 (2q, J=7.0Hz, 2H), 3.11 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.70 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.78 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.98-7.11 (m, 3H), 7.17 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.85 (dt, J=8.0, 1.9Hz, 1H), 8.48 (dd, J=1.5, 4.7Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.1Hz, 1H), 9.16 (s, 1H).		

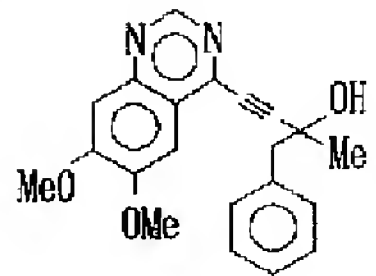
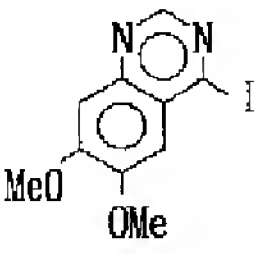
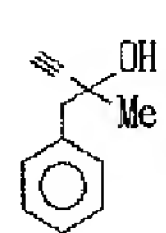
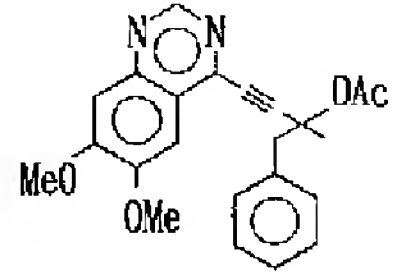
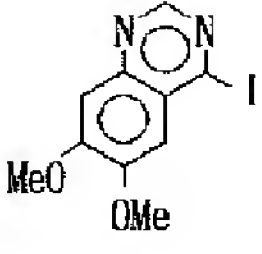
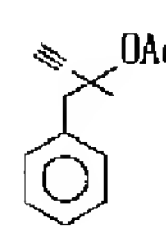
【0274】

【表144】

実施例 3 1	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	62	黄色粉末固体
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.49 (m, 6H), 2.20-3.80 (br peak, 5H), 3.84 (br s, 3H), 3.91 (d, J=12.5Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 6.87 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.05 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.70-7.85 (m, 1H), 8.68 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.97 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H).					
実施例 3 2	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		 	B Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ THF P1b	74	赤紫色オイル
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.20 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.48 (s, 3H), 2.96 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.03 (d, J=13.3Hz, 1H), 3.25 (d, J=13.3Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 8.50-8.52 (m, 2H), 9.11 (s, 1H) IR (neat) ν cm ⁻¹ : 2972, 2361, 2339, 1601, 1570, 1537, 1498, 1471, 1425, 1363, 1304, 1230, 1126, 1026, 993, 848, 806, 729. EI-MASS 404 (M ⁺)					

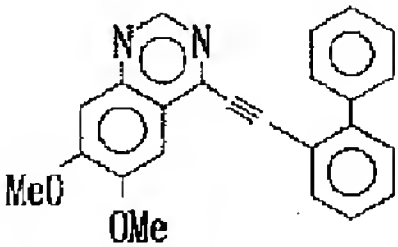
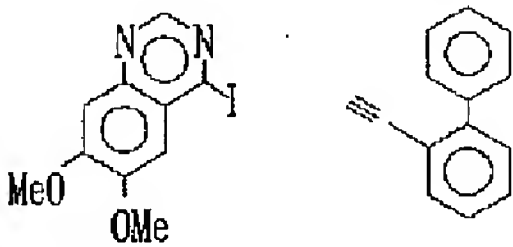
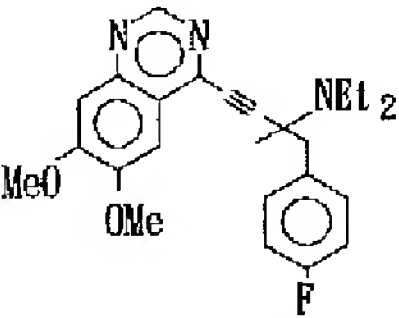
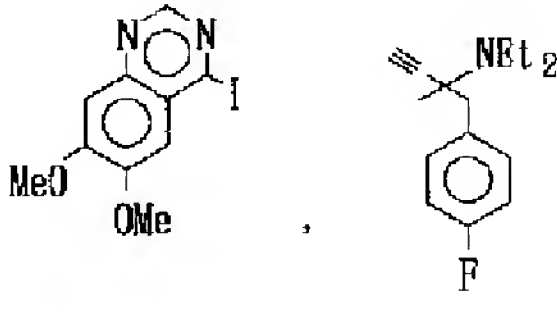
【0275】

【表145】

実施例 3 3	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		 	B Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ THF P1b	98	
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.77 (s, 3H), 2.52 (bs, 1H), 3.12 (d, J=13.3Hz, 1H), 3.23 (d, J=13.3Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.28-7.44 (m, 6H), 9.09 (s, 1H)					
実施例 3 4	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		 	B Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ THF P1a	17.3	
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.79 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.36 (d, 1H, J=13.6Hz), 3.44 (d, 1H, J=13.6Hz), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.26-7.39 (m, 6H), 7.60 (s, 1H), 9.09 (s, 1H).					

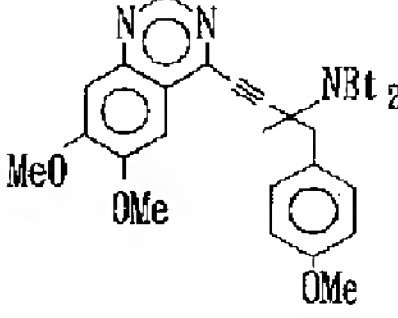
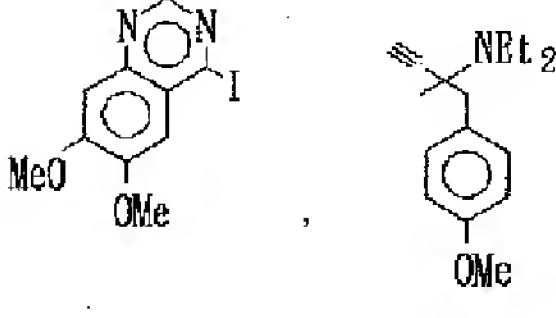
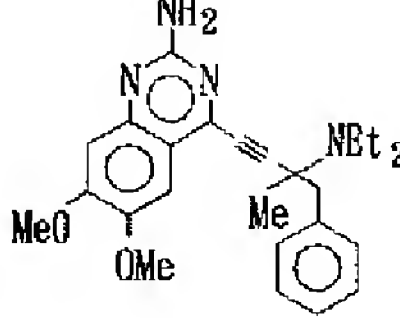
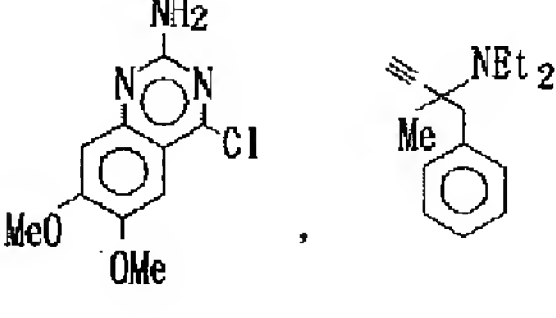
【0276】

【表146】

実施例 3 5	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B THF Pd(P ϕ) ₂ Cl ₂ P1a	64	mp 168-170°C
スペクトルデータ			IR (cm ⁻¹): 3443, 3057, 3013, 2973, 2845, 2363, 2342, 2197, 1616, 1568, 1501, 1478, 1437, 1368, 1319, 1233, 1165, 1034, 988, 866, 855, 777, 758, 702, 654, 575, 542, 530.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 3.57 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.39-7.53 (m, 6H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.87-7.90 (m, 1H), 9.11 (s, 1H).					
実施例 3 6	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B THF Pd(P ϕ) ₂ Cl ₂ P1a	32	mp 119-122°C
スペクトルデータ			IR (cm ⁻¹): 3426, 2971, 2934, 2872, 2834, 2367, 2213, 1885, 1616, 1572, 1505, 1427, 1366, 1233, 1128, 1028, 995, 843, 828, 789, 652, 571, 511.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.19 (t, 3H, J=7.1Hz), 1.46 (s, 3H), 2.92-3.00 (m, 5H), 3.26 (d, 1H, J=13.5Hz), 3.91 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 4H), 9.10 (s, 1H).					

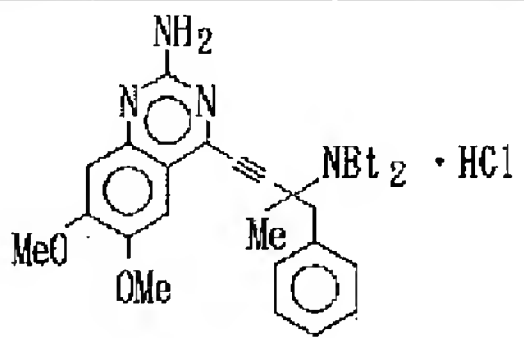
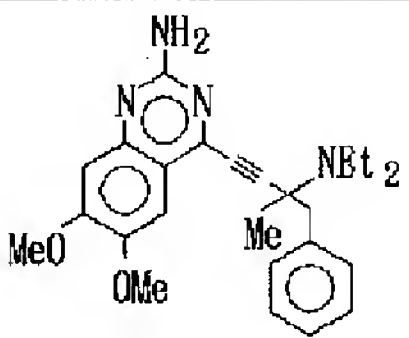
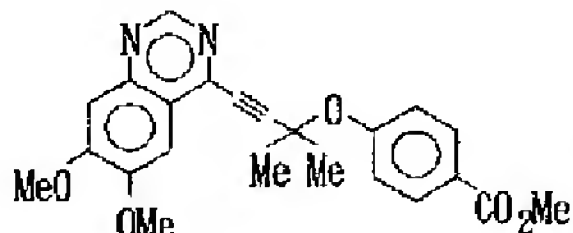
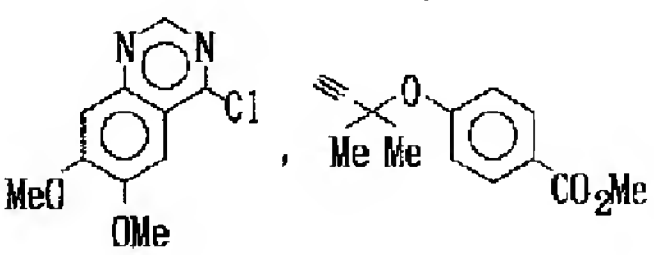
【0277】

【表147】

実施例 3 7	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B THF Pd(P ϕ) ₂ Cl ₂ P2	17	mp 106-107°C
スペクトルデータ			IR (cm ⁻¹): 3422, 2971, 2932, 2838, 2463, 2342, 2213, 2041, 1890, 1615, 1570, 1537, 1505, 1427, 1366, 1231, 1182, 1123, 1028, 843, 723, 654, 544.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.19 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.46 (s, 3H), 2.88-3.00 (m, 5H), 3.26 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.78-6.81 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 4H), 9.10 (s, 1H).					
実施例 3 8	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A Pd(PPh ₃) ₄ P1a	55	茶褐色油状
スペクトルデータ					
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.19 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.45 (s, 3H), 2.80-3.10 (m, 5H), 3.29 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.00 (s, 1H), 4.67 (br s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.35-7.50 (m, 2H)					

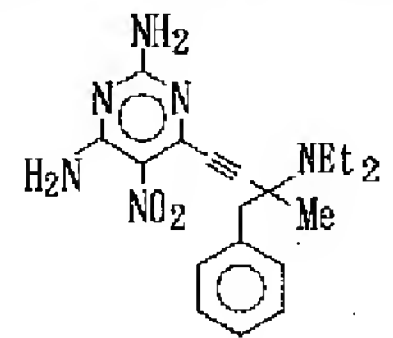
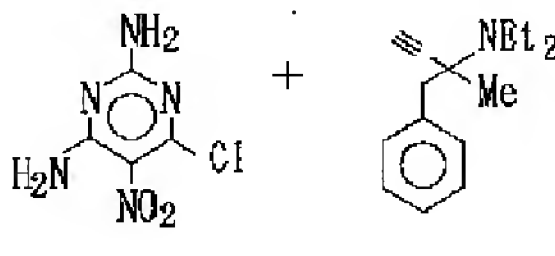
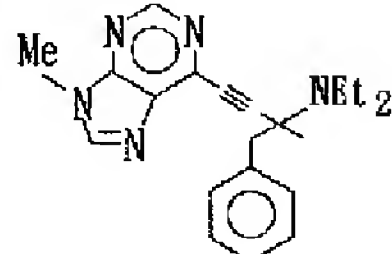
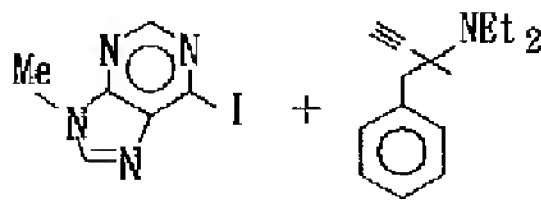
【0278】

【表148】

実施例 3 9	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	9 6	黄色固体 mp 212-215°C
スペクトルデータ			IR(KBr) ν_{cm} : 3383, 2265, 2236, 1659, 1597, 1514, 1478, 1425, 1269, 1032, 774, 642.		
^1H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.70(t, J=7.2Hz, 6H), 1.95(s, 3H), 3.20-3.90(br peak, 4H), 3.64(d, J=12.4Hz, 1H), 3.75(d, J=12.4Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 4.08(s, 4H), 7.15(s, 1H), 7.25-7.35(m, 5H), 7.39-7.48(m, 2H), 13.1(br s, 1H).					
実施例 4 0	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A Pla	5 1	橙色結晶 mp 159-163°C
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2980, 2949, 2222, 1730, 1601, 1505, 1431, 1364, 1279, 1231, 1136, 993, 914, 885, 702.		
^1H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.92(s, 6H), 3.62(s, 3H), 3.42(s, 3H), 4.07(s, 3H), 7.15(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.34(d, J=8.8Hz, 2H), 7.98(d, J=8.8Hz, 2H).					

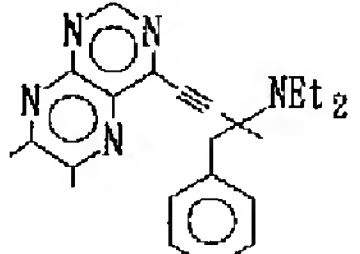
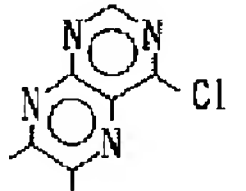
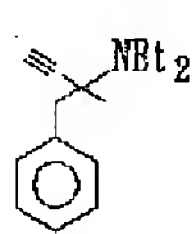
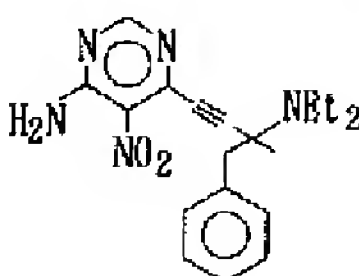
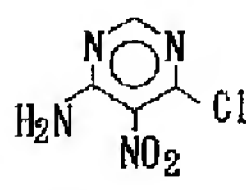
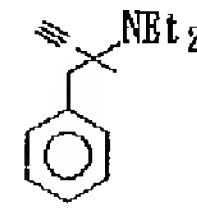
【0279】

【表149】

実施例 4 1	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B THF P1b P3 Ct ₂ O	6 2	黄色結晶 162-169°C 黒変融解
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3245, 3287, 3123, 2974, 2353, 2341, 2208, 1620, 1529, 1433, 1379, 1325, 1267, 1165, 1116, 1035, 844, 792, 760, 706, 646, 588, 480.		
^1H NMR(CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.15(t, J=7.2Hz, 3H), 1.36(s, 3H), 2.80-2.94(m, 5H), 3.26(d, J=13.2Hz, 1H), 5.30-6.10(m, 3H), 7.20-7.30(m, 2H), 7.31-7.42(m, 2H), 7.78-8.15(m, 1H).			EIMS 368(M ⁺)		
実施例 4 2	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A Pla	1 1	
スペクトルデータ			^1H NMR(CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.18(t, J=7.2Hz, 3H), 1.42(s, 3H), 2.85-3.00(m, 5H), 3.35(d, J=13.2Hz), 3.92(s, 3H), 7.20-7.30(m, 3H), 7.44-7.49(m, 2H), 8.09(s, 1H), 8.93(s, 1H).		

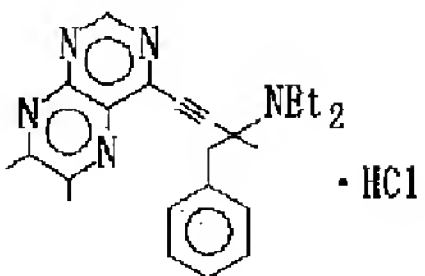
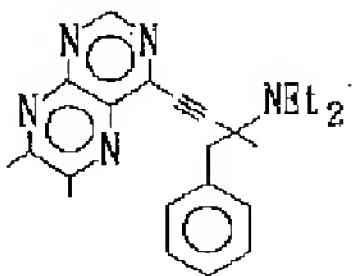
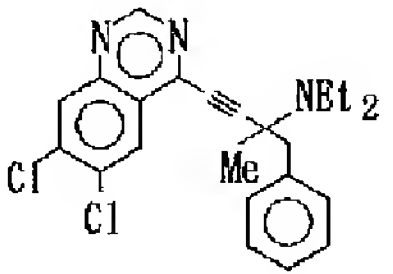
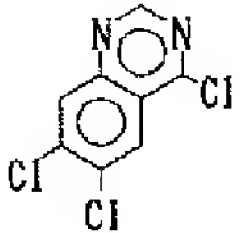
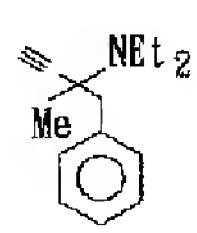
【0280】

【表150】

実施例 4 3	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		 + 	$\left[\begin{array}{c} \text{B} \\ \text{THF} \\ \text{Pd}(\text{P}^{\text{t}}\text{Bu})_2\text{Cl}_2 \\ \text{P1a} \end{array} \right]$	77	赤褐色油状
スペクトルデータ					
^1H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.21 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.42 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.93 (d, J=13Hz, 1H), 2.99 (q, J=7.2Hz, 4H), 3.40 (d, J=13Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 2H), 9.36 (s, 1H)					
実施例 4 4	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		 + 	$\left[\begin{array}{c} \text{B} \\ \text{THF} \\ \text{Pd}(\text{P}^{\text{t}}\text{Bu})_2\text{Cl}_2 \\ \text{P1a} \\ \text{P3} \\ \text{Hexane} \\ \text{-Et}_2\text{O} \end{array} \right]$	38	黄色結晶 mp 118-120°C
スペクトルデータ					
^1H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.16 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.37 (s, 3H), 2.80-2.95 (m, 5H), 3.27 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 8.53 (s, 1H),			IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3433, 3285, 3161, 2972, 2872, 2361, 2210, 1630, 1577, 1502, 1425, 1381, 1329, 1263, 1211, 1153, 1062, 1020, 879, 827, 800, 744, 619, 497, 416.		

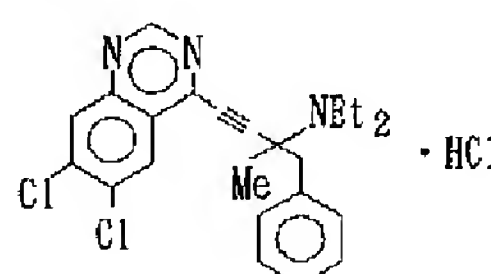
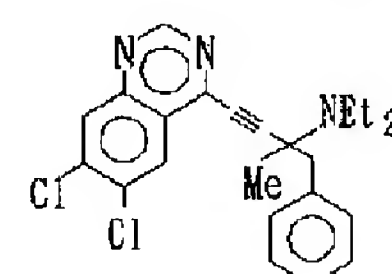
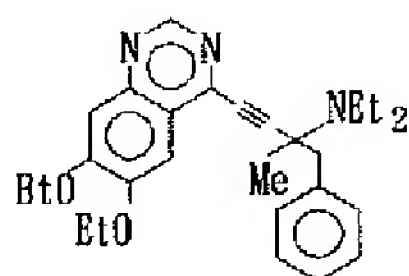
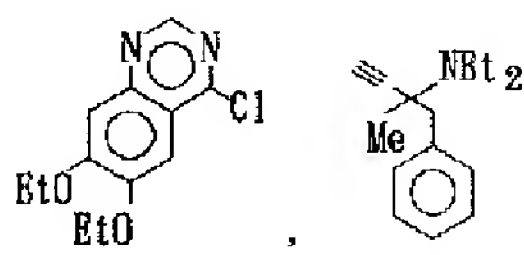
【0281】

【表151】

実施例 4 5	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	66	淡黄色結晶 164-179°C 黒変分解
スペクトルデータ					
^1H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.63-1.73 (m, 6H), 1.89 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.52-3.89 (m, 5H), 3.93-4.08 (m, 1H), 7.27-7.40 (m, 3H), 7.56-7.64 (m, 2H), 9.44 (s, 1H).			IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3425, 2984, 2467, 2361, 2343, 2235, 1855, 1550, 1458, 1394, 1259, 1192, 1032, 763, 709, 646, 549, 451, 418.		
実施例 4 6	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		 + 	A P1a	33	
スペクトルデータ					
^1H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.21 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.50 (s, 3H), 2.85-3.08 (m, 5H), 3.31 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 8.09 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.25 (s, 1H)					

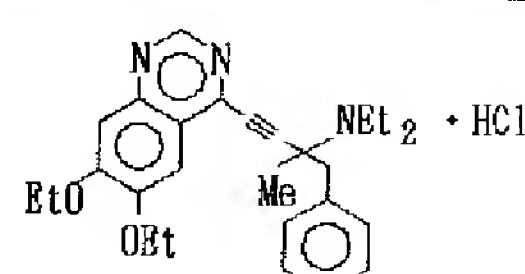
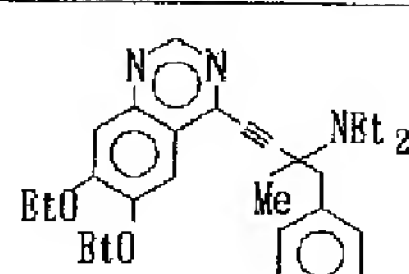
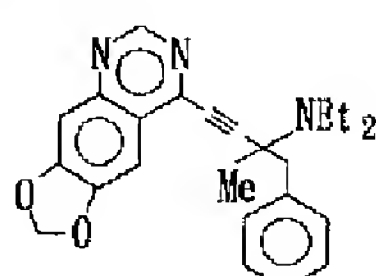
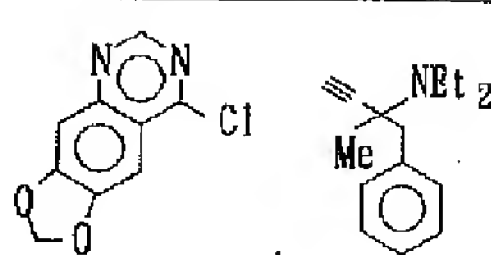
【0282】

【表152】

実施例 47	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	48	白色粉末結晶 mp 174-177°C
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.68 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.73 (t, J=7.5Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 3.38-3.60 (m, 2H), 3.59 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.63-3.90 (m, 2H), 3.96 (d, J=12.6Hz, 1H), 7.34-7.43 (m, 3H), 7.43-7.55 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 12.85 (br s, 1H).					
実施例 48	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A Pla	73	油状物質
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.20 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.49 (t, J=6.9Hz, 3H), 2.90-3.10 (m, 5H), 3.32 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.02 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.20-7.46 (m, 7H), 9.07 (s, 1H).					

【0283】

【表153】

実施例 49	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	79	淡黄色粉末結晶 mp 171-174°C
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.45 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.57 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.50-1.8 (m, 9H), 1.96 (s, 3H), 3.33-3.58 (m, 2H), 3.60-3.90 (m, 2H), 3.62 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.91 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.94 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 4H), 7.43-7.52 (m, 2H), 9.08 (s, 1H), 12.65 (br s, 1H).					
実施例 50	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A	90	淡黄~白色粉末固体 mp 104-5°C
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.20 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.47 (s, 3H), 2.84-3.06 (m, 5H), 3.30 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.17 (dd, J=0.7, 4.9Hz, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.35-7.45 (m, 2H), 9.05 (s, 1H). IR (KBr) ν _{cm} ⁻¹ : 2969, 2926, 2213, 1613, 1543, 1464, 1366, 1211, 1030, 847, 702.					

【0284】

【表154】

実施例 5 1	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			$\left[\begin{array}{c} \text{B} \\ \text{PdCl}_2 \\ (\text{PPh}_3)_2 \\ \text{Pl a} \end{array} \right]$	76	淡橙色結晶 mp 107-8°C
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2982, 2936, 2226, 1699, 1615, 1599, 1503, 1470, 1451, 1422, 1362, 1294, 1227, 1127, 1092, 993, 912, 843, 712, 652, 538.		
^1H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.37(t, J=7.1Hz, 3H), 1.91(s, 6H), 3.78(s, 3H), 4.05(s, 3H), 4.34(q, J=7.1Hz, 2H), 7.08(t, J=7.5Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.40(m, 1H), 7.71(d, J=8.3Hz, 1H), 7.76(dd, J=1.8, 7.7Hz, 1H), 9.10(s, 1H).					
実施例 5 2	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			$\left[\begin{array}{c} \text{B} \\ \text{PdCl}_2 \\ (\text{PPh}_3)_2 \\ \text{Pl a} \\ \text{P3} \\ (\text{ヘキサノール}) \end{array} \right]$	71	無色結晶 mp 181.5-182.5°C
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3395, 2980, 2936, 2220, 1603, 1564, 1262, 1223, 1111, 1044, 851, 749, 698.		
^1H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.34(t, J=6.9Hz, 3H), 1.54(t, J=6.9Hz, 3H), 1.81(s, 6H), 3.61(q, J=7.0Hz, 2H), 4.00(br s, 1H), 4.24(q, J=7.0Hz, 2H), 6.78(m, 1H), 7.01(d, J=7.8Hz, 2H), 7.15-7.23(m, 4H), 9.04(s, 1H).					

【0285】

【表155】

実施例 5 3	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			$\left[\begin{array}{c} \text{B} \\ \text{PdCl}_2 \\ (\text{PPh}_3)_2 \\ \text{Pl a} \end{array} \right]$	33	
スペクトルデータ			^1H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.51(t, J=7.0Hz, 3H), 1.53(s, 6H), 1.60(t, J=7.0Hz, 3H), 2.32(t, J=7.1Hz, 2H), 3.63(s, 3H), 3.64(t, J=7.1Hz, 2H), 4.15(q, J=7.0Hz, 2H), 4.29(q, J=7.0Hz, 2H), 7.21(m, 1H), 7.26-7.34(m, 3H), 7.39-7.45(m, 3H).		
実施例 5 4	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			$\left[\begin{array}{c} \text{D} \\ (\text{MeOH}) \\ \text{P3} \\ (\text{Et}_2\text{O}) \end{array} \right]$	58	暗赤色固体 mp 155-159°C
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2988, 2938, 2211, 1726, 1574, 1111, 935, 855, 704, 563.		
^1H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.52(t, J=7.0Hz, 3H), 1.57(t, J=7.1Hz, 3H), 1.60(s, 6H), 2.33(t, J=6.4Hz, 2H), 3.70(t, J=6.4Hz, 2H), 4.17(q, J=7.0Hz, 2H), 4.29(q, J=7.0Hz, 2H), 7.28-7.42(m, 5H), 7.44-7.52(m, 2H), 9.09(s, 1H).					

【0286】

【表156】

実施例 5 5	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B $\left(\begin{array}{c} \text{PdCl}_2 \\ (\text{PPh}_3)_4 \\ \text{P}_2 \end{array} \right)$	66	油状物質
スペクトルデータ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.47 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.56 (t, J=6.9Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.80-3.18 (m, 2H), 2.96 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.33 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.67 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.00 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.14-7.32 (m, 5H), 7.36-7.45 (m, 2H), 9.07 (s, 1H).					
実施例 5 6	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	76	淡黄色粉末結晶 mp 112-116°C 吸湿性
スペクトルデータ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.48 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.57 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 3.00-3.80 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 4.02 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.10-4.25 (m, 2H), 4.29 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.08 (br s, 1H), 7.25-7.52 (m, 6H), 9.08 (s, 1H). IR (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3387, 2982, 2936, 2610, 2296, 1611, 1499, 1233, 1044, 704.					

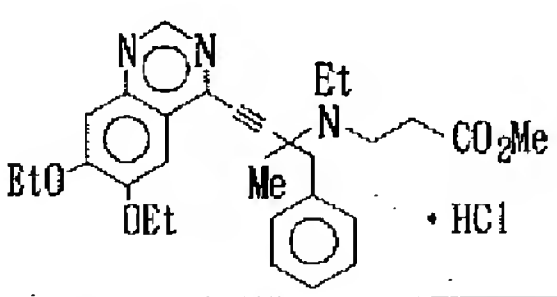
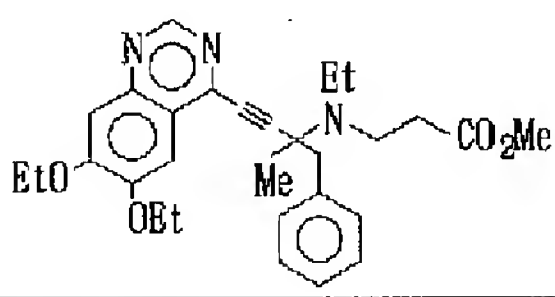
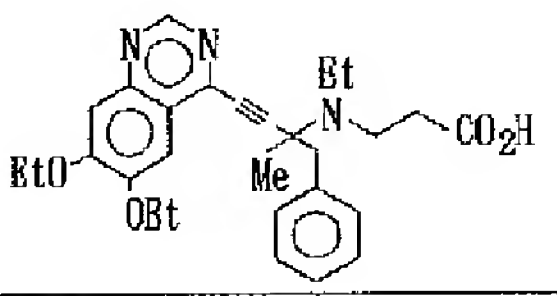
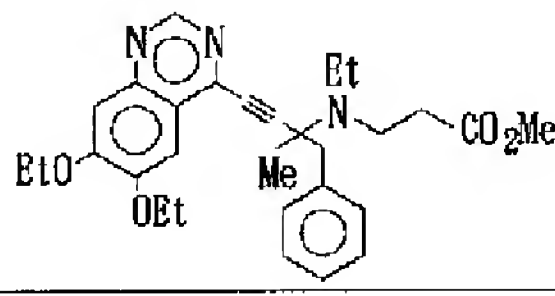
【0287】

【表157】

実施例 5 7	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	65	黄色顆粒状結晶 mp 94-95°C
スペクトルデータ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.29 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.41 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.96 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.20-4.40 (m, 6H), 7.17-7.24 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 9.08 (s, 1H). IR (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2988, 2936, 2238, 1740, 1613, 1505, 1458, 1229, 1042, 851, 704, 567 $\text{EIMS } m/z$ 490 (M^+)					
実施例 5 8	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	48	茶褐色油状
スペクトルデータ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.21 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.49 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.56 (t, J=6.9Hz, 3H), 2.62 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.84-3.12 (m, 3H), 3.17-3.26 (m, 2H), 3.31 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.02 (dq, J=1.7, 7.0Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.17-7.32 (m, 5H), 7.33-7.45 (m, 2H), 9.06 (s, 1H).					

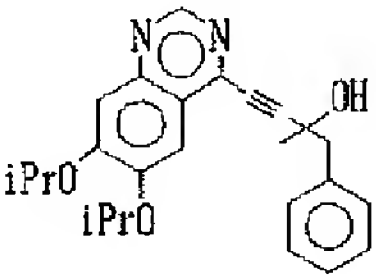
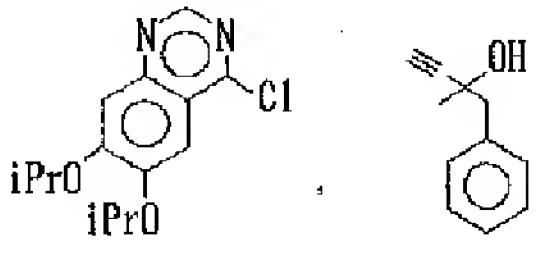
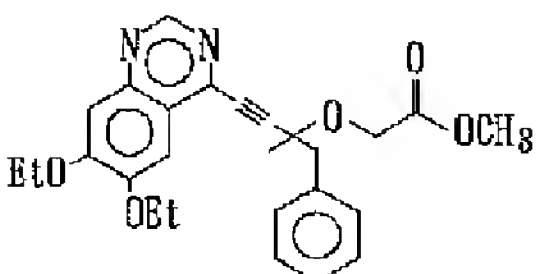
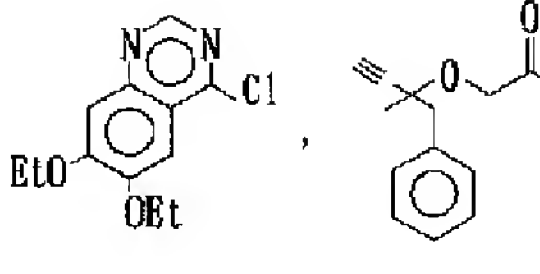
【0288】

【表158】

実施例 59	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	65	白色粉末結晶 mp 137-151°C
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3423, 2982, 2937, 2361, 2341, 1724, 1610, 1568, 1537, 1498, 1460, 1439, 1367, 1315, 1232, 1205, 1032, 927, 893, 858, 827, 765, 704, 669, 569, 418.		
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.49(t, J=6.9Hz, 3H), 1.58(t, J=7.0Hz, 3H), 1.70(t, J=7.1Hz, 3H), 2.70(br s, 2H), 3.35(br s, 2H), 3.50-4.00(m, 4H), 3.73(s, 3H), 4.07(q, J=7.0Hz, 2H), 4.32(q, J=7.0Hz, 2H), 7.18(s, 1H), 7.25-7.45(m, 3H), 7.45-7.65(m, 3H), 9.09(s, 1H), 13.10(br s, 1H).					
実施例 60	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (Tol, EtOH-H ₂ O)	42	淡黄色粉末結晶 mp 156-157°C
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3423, 2986, 2935, 2538, 2363, 2204, 1923, 1738, 1707, 1612, 1572, 1539, 1500, 1460, 1398, 1365, 1309, 1232, 1111, 1045, 935, 904, 829, 787, 769, 704, 652, 547		
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.32(t, J=7.2Hz, 3H), 1.50(t, J=7.0Hz, 3H), 1.56(t, J=7.0Hz, 3H), 1.58(s, 3H), 2.67(t, J=6.6Hz, 2H), 2.98(d, J=13.1Hz, 1H), 3.10(m, 2H), 3.30(t, J=6.8Hz, 2H), 3.39(d, J=13.1Hz, 1H), 3.98(q, J=7.0Hz, 2H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 7.12(s, 1H), 7.13-7.30(m, 4H), 7.30-7.45(m, 2H), 9.07(s, 1H).					

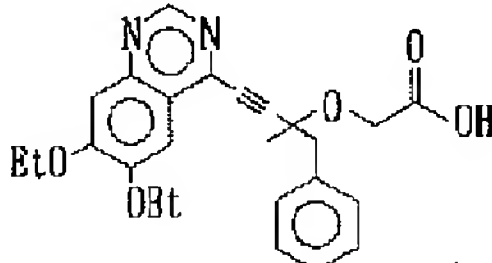
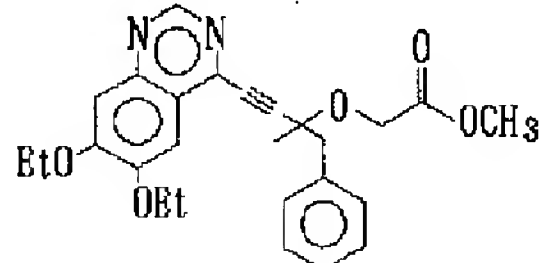
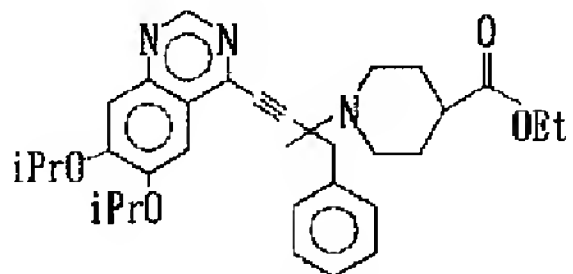
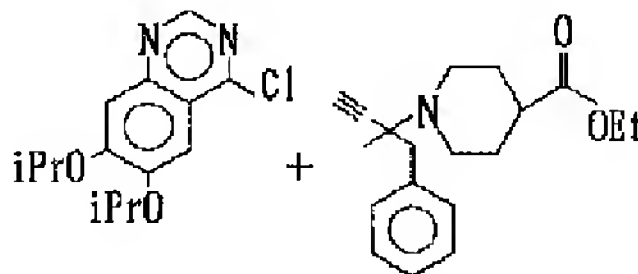
【0289】

【表159】

実施例 61	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B (PdCl ₂ (PPh ₃) ₂) P1a	45	油状物質
スペクトルデータ					
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.37(d, J=6.0Hz, 6H), 1.47(d, J=6.0Hz, 6H), 1.75(s, 3H), 3.12(d, J=12.9Hz, 1H), 3.21(d, J=12.9Hz, 1H), 4.49(dt, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 4.74(dt, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 7.26-7.32(m, 3H), 7.40-7.73(m, 4H), 9.04(s, 1H)					
実施例 62	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B (PdCl ₂ (PPh ₃) ₂) P1a	96	油状物質
スペクトルデータ					
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.50(t, J=7.2Hz, 3H), 1.56(t, J=7.2Hz, 3H), 1.65(s, 3H), 3.18(d, J=12.0Hz, 1H), 3.31(d, J=12.0Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 4.03(q, J=7.2Hz, 2H), 4.27(q, J=7.2Hz, 2H), 4.37(d, J=16.6Hz, 1H), 4.46(d, J=16.6Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.25-7.26(m, 4H), 7.40-7.49(m, 2H), 9.07(s, 1H).					

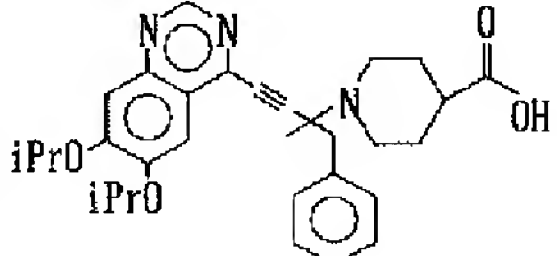
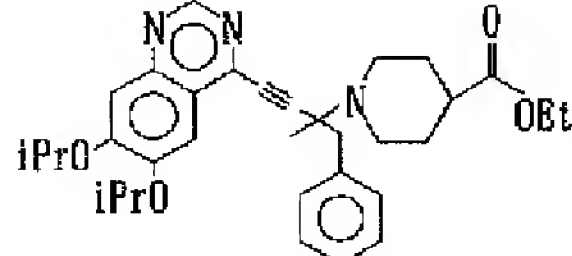
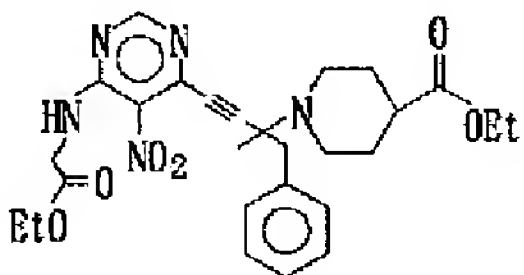
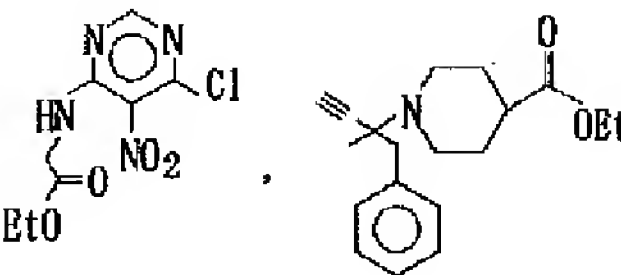
【0290】

【表160】

実施例 6 3	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (Et ₂ O)	34	白色結晶 mp=119°C
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3424, 3063, 3030, 2984, 2936, 2728, 2513, 2226, 1890, 1738, 1613, 1576, 1501, 1472, 1441, 1368, 1235, 1109, 1032, 934, 855, 772, 704.		
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.48(t, J=7.2, 3H), 1.56(t, J=6.9Hz, 3H), 1.73(s, 3H), 3.20(d, J=13.5Hz, 1H), 3.32(d, J=13.5Hz, 1H), 3.94-3.99(m, 2H), 3.97(q, J=6.9Hz, 2H), 4.27(q, J=7.2Hz, 2H), 4.44(d, J=14.0Hz, 1H), 4.51(d, J=14.0Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 7.26-7.31(m, 4H), 7.39-7.42(m, 2H), 9.10(s, 1H).					
実施例 6 4	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	49	油状物質
スペクトルデータ			IR(neat) ν cm ⁻¹ : 3439, 2980, 2934, 2809, 2361, 2213, 1890, 1732, 1611, 1489, 1454, 1368, 1227, 1109, 1046, 953, 856, 760, 702, 569.		
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 1.37(d, J=6.0Hz, 3H), 1.39(d, J=6.0Hz, 3H), 1.44(s, 3H), 1.47(d, J=6.0Hz, 6H), 1.77-1.86(m, 2H), 1.97-2.04(m, 2H), 2.32-2.58(m, 2H), 3.06(d, J=13.5Hz, 1H), 3.27(d, J=13.5Hz, 1H), 3.25-3.29(m, 1H), 3.43-3.47(m, 1H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 4.46(dt, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 4.76(dt, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 7.22-7.30(m, 4H), 7.35-7.37(m, 4H), 9.05(s, 1H).					

【0291】

【表161】

実施例 6 5	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (Et ₂ O)	85	mp 199.5-200°C
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3422, 2982, 2936, 2814, 2681, 2519, 2213, 1908, 1719, 1609, 1541, 1491, 1454, 1368, 1302, 1262, 1231, 1200, 1109, 953, 926, 853, 762, 704, 664, 569, 507.		
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.25(d, J=6.0Hz, 3H), 1.36(d, J=6.0Hz, 3H), 1.47(d, J=6.0Hz, 6H), 1.47(s, 3H), 1.87-1.95(m, 2H), 2.10-2.24(m, 2H), 2.51-2.67(m, 2H), 2.73-2.80(m, 1H), 2.98(d, J=13.2Hz, 1H), 3.37(d, J=13.2Hz, 1H), 3.30-3.35(m, 1H), 3.46-3.50(m, 1H), 4.30(dt, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 4.76(dt, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 7.24-7.32(m, 4H), 7.35-7.38(m, 2H), 9.18(s, 1H).					
実施例 6 6	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B (PdCl ₂ (PPh ₃) ₂) Pla	23	油状物質
スペクトルデータ			IR(neat) ν cm ⁻¹ : 3380, 2982, 2814, 2214, 1732, 1595, 1501, 1373, 1263, 1200, 1046, 961, 874, 702.		
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 1.31(s, 3H), 1.32(t, J=7.1Hz, 3H), 1.74-1.89(m, 2H), 1.98-2.04(m, 2H), 2.33-2.53(m, 3H), 3.03(d, J=13.5Hz, 1H), 3.19(d, J=13.5Hz, 1H), 3.17-3.21(m, 1H), 3.35-3.42(m, 1H), 4.14(q, J=7.1Hz, 2H), 4.28(q, J=7.1Hz, 2H), 4.35(s, 1H), 4.37(s, 1H), 7.24-7.34(m, 5H), 8.40(m, 1H), 8.57(s, 1H).					

【0292】

【表162】

実施例 6 7	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B THF $\text{Pd}(\phi_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ P1a	76	油状物質
スペクトルデータ			IR(neat) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3460, 3314, 3175, 2982, 2858, 2816, 2361, 2339, 2216, 1728, 1620, 1579, 1504, 1454, 1375, 1329, 1263, 1180, 1124, 1045, 958, 898, 875, 800, 758, 702.		
^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.21 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.72-1.90 (m, 2H), 1.91-2.19 (m, 2H), 2.29-2.42 (m, 3H), 3.03 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.15-3.23 (m, 1H), 3.20 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.30-3.42 (m, 1H), 3.48 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.20-7.34 (m, 5H), 8.54 (s, 1H).					
実施例 6 8	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P1a	29	黄色結晶 mp 137-143°C
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3462, 3281, 2939, 2363, 2341, 2212, 1701, 1622, 1583, 1508, 1325, 1265, 1209, 1118, 1068, 960, 879, 800, 756, 704, 540, 418.		
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 250MHz) δ ppm: 1.22 (s, 3H), 1.45-1.68 (m, 2H), 1.83-1.99 (m, 2H), 2.12-2.38 (m, 3H), 2.90-3.17 (m, 3H), 3.21-3.35 (m, 1H), 7.29-7.40 (m, 5H), 8.0-8.42 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 12.17 (br s, 1H).					

【0293】

【表163】

実施例 6 9	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B (THF) P1b P3 (Et_2O)	20	
スペクトルデータ			^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.85 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.07 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 9.10 (s, 1H)		
実施例 7 0	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B (THF) P1b P3 (Et_2O)	17	
スペクトルデータ			IR(neat) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2980, 2934, 2212, 1612, 1566, 1496, 1473, 1363, 1288, 1111, 1030, 933, 805, 823.		
^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.19 (t, J=7.05Hz, 6H), 1.46 (s, 3H), 1.53 (t, J=7Hz, 3H), 1.57 (t, J=7Hz, 3H), 2.89-2.98 (m, 5H), 3.20 (d, J=13.3Hz, 1H), 4.08 (q, J=7Hz, 2H), 4.28 (q, J=7Hz, 2H), 7.22-7.35 (m, 4H), 7.48-7.49 (m, 1H), 9.08 (s, 1H)					

【0294】

【表164】

実施例 7 1	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B P1a P3 (Et ₂ O)	74	白色結晶 mp 118-119°C
スペクトルデータ		¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 1.43(s, 3H), 1.52(t, J=6.9Hz, 3H), 1.57(t, J=6.9Hz, 3H), 1.73-1.92(m, 2H), 1.95-2.10(m, 2H), 2.29-2.62(m, 3H), 3.04(d, J=13.5Hz, 1H), 3.18-3.30(m, 1H), 3.22(d, J=13.5Hz, 1H), 3.35-3.54(m, 1H), 4.09(q, J=6.9Hz, 2H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 4.28(q, J=6.9Hz, 2H), 6.93-6.99(m, 2H), 7.26-7.34(m, 4H), 9.07(s, 1H) IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3423, 2984, 2932, 2800, 2212, 1732, 1614, 1568, 1537, 1498, 1473, 1437, 1396, 1371, 1305, 1259, 1228, 1194, 1111, 1045, 1020, 954, 931, 860, 827, 788, 655, 567.			
実施例 7 2	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B (THF) [PdCl ₂ (PPh ₃) ₂] P1a P1b	27	
スペクトルデータ		¹ H NMR(CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.43(t, J=7.0Hz, 3H), 1.46(t, J=7.2Hz, 3H), 1.55(t, J=7.0Hz, 3H), 3.65(q, J=7.0Hz, 2H), 4.26(q, J=7.0Hz, 2H), 4.44(q, J=7.2Hz, 2H), 6.91(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.40-7.47(m, 3H), 7.57(d, J=8.2Hz, 1H), 7.72-7.76(m, 2H), 8.17(dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 8.57(d, J=1.7Hz, 1H), 9.10(s, 1H) IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3423, 2986, 2363, 2341, 2210, 1722, 1612, 1502, 1458, 1440, 1396, 1365, 1319, 1280, 1234, 1176, 1107, 1028, 933, 842, 819, 750, 729, 692, 669, 650.			

【0295】

【表165】

実施例 7 3	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B P1a P3 (MeOH)	68	褐色油状
スペクトルデータ		¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.25(t, J=7.1Hz, 3H), 1.52(t, J=6.9Hz, 3H), 1.56(t, J=6.9Hz, 3H), 1.70-2.10(m, 4H), 2.35(m, tt, J=3.9, 11.4Hz, 1H), 2.54(br t, J=11.3Hz, 1H), 2.70(dt, J=2.6, 11.3Hz, 1H), 2.91(br d, J=11.1Hz, 1H), 3.05-3.26(m, 3H), 3.97(dd, J=6.5, 8.7Hz, 1H), 4.03(q, J=7.1Hz, 2H), 4.14(q, J=7.1Hz, 2H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 7.20-7.45(m, 7H), 9.06(s, 1H).			
実施例 7 4	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (MeOH)	7	橙黄色粉末結晶 mp 193-197°C
スペクトルデータ		¹ H NMR(CDCl ₃ -DMSO-d ₆ (5:1)+D ₂ O, 300MHz) δ ppm: 1.52(t, J=6.9Hz, 3H), 1.56(t, J=6.9Hz, 3H), 1.81(m, 2H), 2.03(m, 2H), 2.34(tt, J=3.9, 11.3Hz, 1H), 2.55(dt, J=2.5, 11.3Hz, 1H), 2.70(dt, J=2.8, 11.3Hz, 1H), 2.88-2.95(m, 1H), 3.06-3.25(m, 3H), 3.98(dd, J=6.0, 8.8Hz, 1H), 4.04(q, J=6.9Hz, 2H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 7.17-7.50(m, 5H), 9.03(s, 1H). IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3476, 2938, 2220, 1690, 1609, 1497, 1460, 1238, 1209, 1030, 932, 702, 666.			

【0296】

【表166】

実施例 7 5	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B $(\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2)$ P1b P2	20	アモルファス
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3395, 2986, 2940, 2216, 1611, 1501, 1235, 1032, 934, 828, 766, 706.		
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}$: 1.43(t, J=6.9Hz, 3H), 1.53(s, 3H), 1.55(t, J=6.8Hz, 3H), 2.66(s, 3H), 2.93(d, J=13.1Hz, 1H), 2.98-3.22(m, 2H), 3.39(d, J=13.1Hz, 1H), 3.80(m, 2H), 3.90(q, J=7.1Hz, 2H), 4.13(br s, 2H), 4.26(q, J=6.9Hz, 2H), 7.05(s, 1H), 7.15-7.48(m, 6H), 9.05(s, 1H).					
実施例 7 6	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	97	油状物質
スペクトルデータ			IR(neat) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3437, 2934, 2809, 2463, 2361, 2214, 1892, 1730, 1616, 1570, 1537, 1497, 1426, 1364, 1231, 1181, 1046, 993, 959, 851, 756, 702.		
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}$: 1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 1.45(s, 3H), 1.78-1.87(m, 2H), 1.98-2.08(m, 2H), 2.33-2.57(m, 3H), 3.05(d, J=13.2Hz, 1H), 3.28(d, J=13.2Hz, 1H), 3.26-3.30(m, 1H), 3.41-3.45(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.06(s, 3H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 7.22-7.37(m, 7H), 9.10(s, 1H)					

【0297】

【表167】

実施例 7 7	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (Et ₂ O)	58	mp 213°C
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3588, 3524, 3063, 2982, 2940, 2834, 2573, 2214, 1898, 1723, 1703, 1015, 1545, 1497, 1452, 1427, 1368, 1302, 1262, 1233, 1181, 1130, 1030, 993, 959, 851, 829, 762.		
$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}$: 1.36(s, 3H), 1.56-1.68(m, 2H), 1.83-1.93(m, 2H), 2.21-2.25(m, 1H), 2.35-2.43(m, 2H), 3.01(d, J=13.5Hz, 1H), 3.12-3.15(m, 1H), 3.19(d, J=13.5Hz, 1H), 3.31-3.34(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.96(s, 3H), 7.17-7.25(m, 4H), 7.32-7.34(m, 3H), 8.98(s, 1H).					
実施例 7 8	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B $(\text{PbCl}_2(\text{PPh}_3)_2)$ Pla	78	油状物質
スペクトルデータ			IR(neat) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3437, 2982, 2934, 2811, 2361, 2216, 1956, 1728, 1601, 1557, 1541, 1468, 1370, 1333, 1262, 1179, 1125, 1047, 961, 797, 754, 700.		
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}$: 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 1.66(s, 3H), 1.82-1.94(m, 2H), 2.01-2.04(m, 2H), 2.40-2.54(m, 3H), 3.05(d, J=13.5Hz, 1H), 3.24-3.31(m, 1H), 3.29(d, J=13.5Hz, 1H), 3.39-3.44(m, 1H), 4.15(q, J=7.1Hz, 2H), 7.26-7.38(m, 5H), 7.57(dd, J=8.2, 4.2Hz, 1H), 8.29(dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 9.27(dd, J=4.2, 2.0Hz, 1H), 9.46(s, 1H).					

【0298】

【表168】

実施例 7 9	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D Pla P3 (Et ₂ O)	7 8	淡黄色結晶 189-200℃ (分解)
スペクトルデータ		¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.47(s, 1H), 1.48(t, J=6.9Hz, 3H), 1.57(t, J=6.9Hz, 3H), 1.80-2.02(m, 2H), 2.07-2.30(m, 2H), 2.50-2.69(m, 2H), 2.70-2.85(m, 1H), 2.97(d, J=13.2Hz, 1H), 3.23-3.34(m, 1H), 3.32(d, J=13.2Hz, 1H), 3.40-3.55(m, 1H), 3.96(q, J=6.9Hz, 2H), 4.29(q, J=6.9Hz, 2H), 6.97(dd, J=8.7, 8.7Hz, 2H), 7.11(s, 1H), 7.27-7.35(m, 3H), 9.20(s, 1H) IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3423, 2982, 2934, 2208, 1716, 1608, 1541, 1510, 1458, 1398, 1361, 1292, 1261, 1228, 1190, 1111, 1033, 935, 852, 829, 663, 570, 516, 413.			
実施例 8 0	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla D P3 (EtOH)	1 6	淡黄色粉末結晶 mp 219-223℃
スペクトルデータ		¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.25(t, J=7.1Hz, 3H), 1.42(s, 3H), 1.45-1.60(m, 6H), 1.75-2.05(m, 5H), 2.25-2.60(m, 3H), 3.06(d, J=13.5Hz, 1H), 3.23(d, J=13.5Hz, 1H), 3.23 and 3.43(2 br d, J=10.9Hz, 2H), 3.99(q, J=7.0Hz, 2H), 4.10-4.25(m, 4H), 5.20(br s, 2H), 6.94(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.20-7.40(m, 5H). IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3383, 3200, 2980, 2361, 2222, 1699, 1620, 1570, 1497, 1447, 1236, 1202, 1042, 702.			

【0299】

【表169】

実施例 8 1	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B P1b P3 (EtOH-H ₂ O)	6 5	白色粉末結晶 mp 158-159℃
スペクトルデータ		¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.28(t, J=7.1Hz, 3H), 1.37(t, J=7.0Hz, 3H), 1.54(t, J=7.0Hz, 3H), 2.11(s, 2H), 2.46(m, 2H), 2.80(m, 2H), 2.95-3.01(m, 2H), 3.31(s, 2H), 3.68(q, J=7.0Hz, 2H), 4.20(q, J=7.1Hz, 2H), 4.24(q, J=7.0Hz, 2H), 6.78(t, J=7.4Hz, 1H), 6.89-7.05(m, 2H), 7.21(s, 1H), 7.23(s, 1H), 9.06(s, 1H). IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3279, 2984, 2947, 2222, 1742, 1602, 1456, 1234, 1198, 1038, 749, 693.			
実施例 8 2	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D	6 0	淡黄色粉末結晶 mp 157-159℃
スペクトルデータ		¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.31(t, J=6.9Hz, 3H), 1.53(t, J=7.0Hz, 3H), 2.40-2.70(m, 4H), 3.29(br t, J=10.5Hz, 2H), 3.56(q, J=7.0Hz, 2H), 3.50-3.75(m, 4H), 4.23(q, J=6.9Hz, 2H), 5.50(br s, 2H), 6.77(t, J=7.2Hz, 1H), 7.03(d, J=7.7Hz, 2H), 7.11(s, 1H), 7.10-7.20(m, 2H), 7.18(s, 1H), 9.05(s, 1H). IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3289, 2982, 2224, 1615, 1498, 1316, 1231, 1036, 696, 654.			

【0300】

【表170】

実施例 8 3	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B P1b P3 (EtOH)	94	白色粉末結晶 mp 152-153°C
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3437, 2965, 2812, 2209, 1730, 1613, 1499, 1229, 1196, 1040, 860, 754. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 1.50(t, J=6.9Hz, 3H), 1.53(t, J=7.1Hz), 1.75-1.94(m, 2H), 1.98-2.10(m, 2H), 2.44(m, 1H), 2.63(m, 2H), 3.06-3.20(m, 2H), 3.34(2d, J=14.8Hz, 2H), 3.50(2d, J=14.8Hz, 2H), 3.77(q, J=6.9Hz, 2H), 4.15(q, J=7.1Hz, 2H), 4.24(d, J=7.0Hz, 2H), 7.00(s, 1H), 7.10-7.35(m, 5H), 9.02(s, 1H).		
実施例 8 4	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D (EtOH-THF)	57	淡黄色粉末結晶 mp 279-281°C (dec)
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3424, 2948, 2816, 2214, 1914, 1715, 1612, 1570, 1543, 1499, 1456, 1397, 1235, 1040, 937, 745, 664. ¹ H NMR(pyr-d ₅ , 300MHz) δ ppm: 1.32(t, J=7.0Hz, 3H), 1.50(t, J=6.9Hz, 3H), 2.00-2.40(m, 4H), 2.50-2.85(m, 3H), 3.10-3.25(m, 2H), 3.29(2d, J=15.0Hz, 2H), 3.53(2d, J=15.0Hz, 2H), 3.95(q, J=6.9Hz, 2H), 4.10(q, J=7.0Hz, 2H), 7.05-7.40(m, 6H), 9.40(s, 1H).		

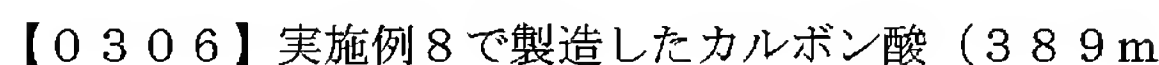
【0301】

【表171】

実施例 8 5	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (メノール Et ₂ O)	34	mp 179°C
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3426, 2930, 2803, 2691, 2517, 2361, 2342, 2214, 1910, 1717, 1601, 1572, 1541, 1456, 1372, 1337, 1219, 1188, 955, 795, 702. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.51(s, 3H), 1.87-1.98(m, 2H), 2.06-2.15(m, 2H), 2.51-2.65(m, 3H), 3.03(d, J=13.2Hz, 1H), 3.27-3.34(m, 1H), 3.32(d, J=13.2Hz, 1H), 3.43-3.49(m, 1H), 7.29-7.37(m, 5H), 7.56(dd, J=8.3, 4.2Hz, 1H), 8.24(dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 9.29(dd, J=4.2, 1.8Hz, 1H), 9.53(s, 1H).		
実施例 8 6	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B P1d	58	油状物質
スペクトルデータ			IR(neat) ν cm ⁻¹ : 2932, 2814, 2361, 2340, 2216, 1730, 1613, 1532, 1402, 1385, 1262, 1202, 1179, 1121, 1046, 976, 835, 750, 700. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.24(t, J=7.2Hz, 3H), 1.40(s, 3H), 1.70-1.90(m, 2H), 1.95-2.04(m, 2H), 2.28-2.38(m, 1H), 2.45-2.66(m, 2H), 3.11(d, J=13.5Hz, 1H), 3.24-3.29(m, 8H), 3.43-3.50(m, 1H), 4.12(q, J=7.2Hz, 2H), 7.21-7.29(m, 3H), 7.29(d, J=9.3Hz, 1H), 7.39-7.42(m, 2H), 7.99(d, J=9.3Hz, 1H), 8.97(s, 1H).		

【0302】

【表172】

【表 173】【化 6 9】

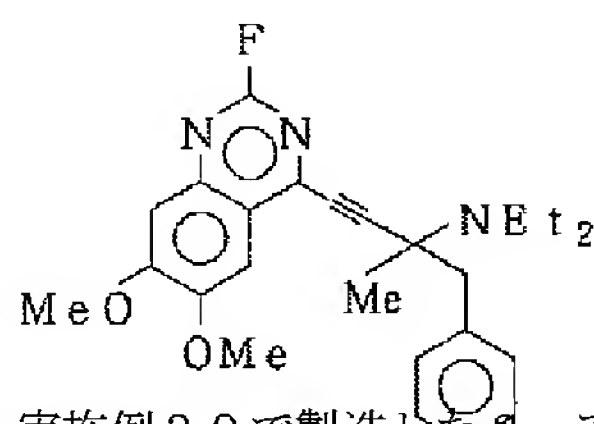
g、0.8mmol)、ClCH₂OCO-t-Bu (138μl、0.96mmol) およびDBV (132μl、0.96mmol) のトルエン溶液 (10ml) を80℃で2時間撹拌した。反応液に水 (40ml)、EtOAc (40ml) を加え有機層を分離した。抽出液を洗浄 (飽和NaHCO₃ 水溶液、10%クエン酸水溶液、水)、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:EtOAc=4:1→2:3) で精製し、エステル体をアモルファスとして得た (405mg、84%)。

【0307】¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.21 (s, 9H), 1.45 (s, 3H), 1.49 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.73–1.94 (m, 2H), 1.95–2.12 (m, 2H), 2.37–2.62 (m, 3H), 3.04 (d, J=13.3Hz, 1H), 3.27 (d, J=13.3Hz, 1H), 3.22–3.32 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 4.03 (br q, J=7.0Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 7.16–7.30 (m, 5H), 7.30–7.40 (m, 2H), 9.07 (s, 1H)。

実施例92

【0308】

【化70】



【0309】実施例39で製造した2-アミノ体 (200mg、0.48mmol) に42% HBF₄ 水溶液 (4ml) および少量のEtOHを加え-20℃に冷却し、5.1MのNaNO₂ 水溶液 (150μl、0.75mmol) を加えた。ゆっくりと昇温し、反応液が+20℃になる間に数回にわけて5.1MのNaN₃ 水溶液 (1.55ml)、7.8MのNaNO₂ 水溶液 (0.5ml) を加えた。HBF₄ 水溶液 (2ml) 加え室温で30分間撹拌後、0℃で6N NaOH 水溶液と10%Na₂CO₃ 水溶液を液性が中性になるまで加えた。生成物をEtOAc (30ml×1、20ml×1) で抽出し、抽出液を洗浄 (飽和NaHCO₃ 水溶液)、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:EtOAc=1:0→1/1, クロロホルム:メタノール=1:0→30:1) で精製し、2-フッ素体 (21mg、10%) を得た。

【0310】¹H NMR (CDCl₃, 300MHz

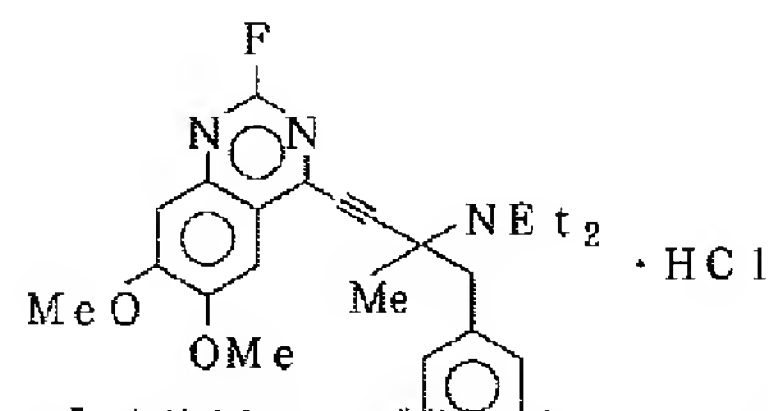
z) δ ppm: 1.20 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.48 (s, 3H), 2.86–3.05 (m, 5H), 3.31 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.17–7.30 (m, 5H), 7.32–7.40 (m, 2H)。

¹⁹F NMR (CDCl₃, 280MHz) δ ppm: -49.3

実施例93

【0311】

【化71】



【0312】実施例92で製造した2-フッ素体を用い実施例2と同様な操作を行ない目的とする塩酸塩を白色粉末結晶として得た (収率74%)。

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.67 (t, J=7.7Hz, 3H), 1.69 (t, J=8.2Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 3.25–3.55 (m, 2H), 3.55–3.80 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.10–7.34 (m, 5H), 7.37–7.50 (m, 2H), 12.90 (s, 1H)。

¹⁹F NMR (CDCl₃, 280MHz) δ ppm: -49.4

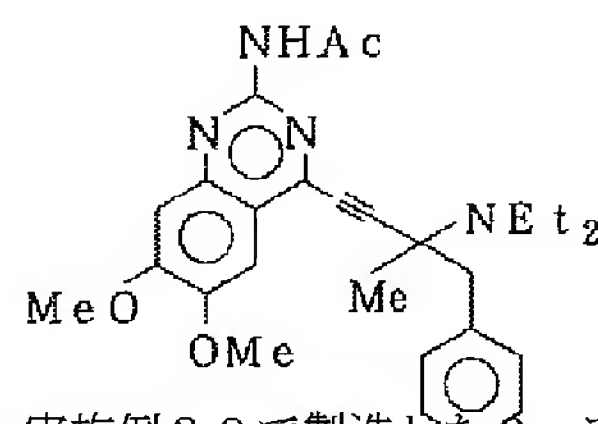
IR (KBr) ν cm⁻¹: 3430, 2980, 2940, 2450, 2238, 1618, 1580, 1549, 1306, 1242, 1015, 1001, 843, 770, 708.

m. p. 182–187℃

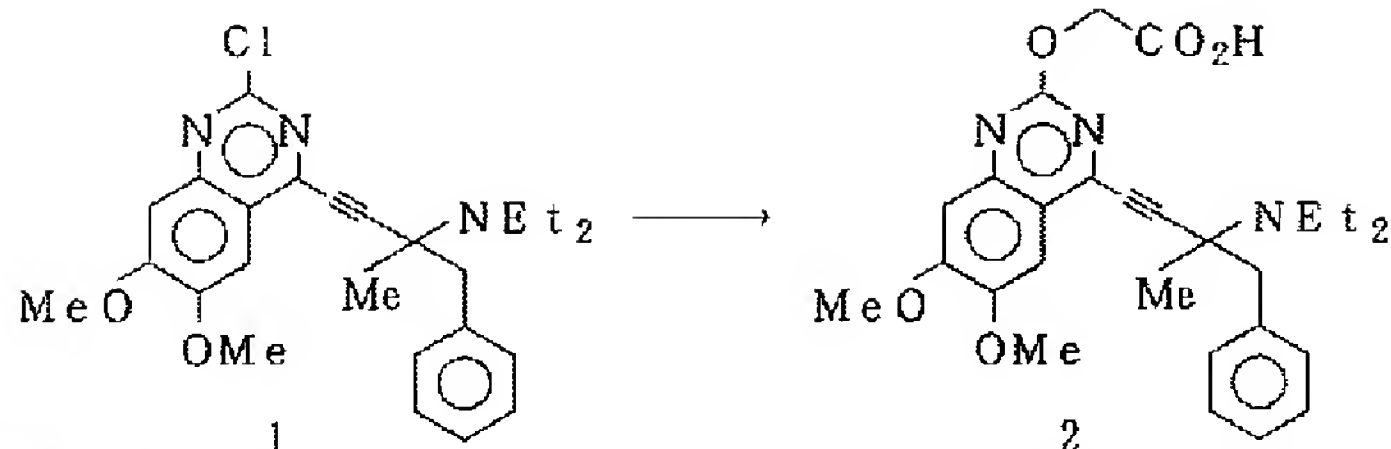
実施例94

【0313】

【化72】



【0314】実施例39で製造した2-アミノ体 (60mg、0.14mmol) のピリジン (0.5ml) – 無水酢酸 (0.5ml) 溶液を一晩放置した後80℃で1時間加熱撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン:EtOAc=4:1→0:1) で精製し、目的とする2-アセチルアミノ体



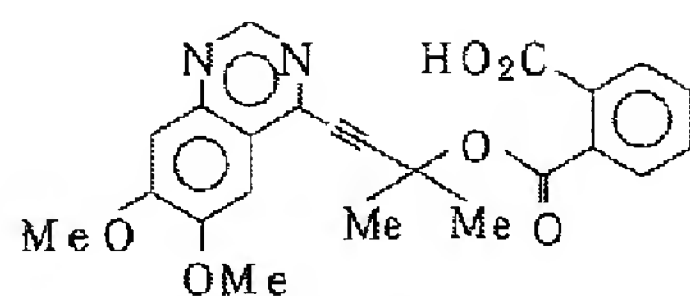
【0323】グリコール酸エチル（210mg、2.0mmol）のDMF溶液（2ml）に室温で60%NaH（10mg、0.25mmol）と2-クロロ体1（130mg、0.30mmol）を加え80℃に加熱撹拌した。1時間後、さらにグリコール酸エチル620mg（5.96mmol）、60%NaH（240mg、6.0mmol）および2-クロロ体1（100mg、0.23mmol）を加え室温で10分間撹拌した。反応液に水とEtOAcを加え、水層を濃縮し、2N NaOH水溶液（5ml）を加えた。室温で2時間撹拌後、水層をEt₂O（10ml）で洗浄し10%クエン酸水溶液（20ml）を加え中和した。生成物をEtOAc（20ml×2）で抽出し、乾燥（Na₂SO₄）濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的とする2-（カルボキシメチル）オキシ体2（46mg、16%）を得た。

2: ¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.27 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.00–3.25 (m, 5H), 3.30 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.10–7.40 (m, 5H), 12.55 (br s, 1H).

実施例99

【0324】

【化77】



【0325】実施例11で製造したアルコール体（400mg、1.47mmol）のCH₂Cl₂溶液（6ml）に室温で無水フタル酸（327mg、2.2mmol）、トリエチルアミン（0.30ml、2.2mmol）およびDMAP（44mg、0.36mmol）を加え12時間撹拌した後、3日間放置した。飽和NaHCO₃水溶液（10ml）とEtOAc（30ml）を加え、よく撹拌した。混合物を濾過して得られる沈殿物と有機層を希塩酸で洗浄した際生じる沈殿物を合わせて水で洗浄すると目的とするハーフエステル体（336mg、54%）が白色粉末固体として得られた。

【0326】¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 1.91 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.63–7.80 (m, 4H), 9.05 (s, 1H), 13.35 (br s, 1H).

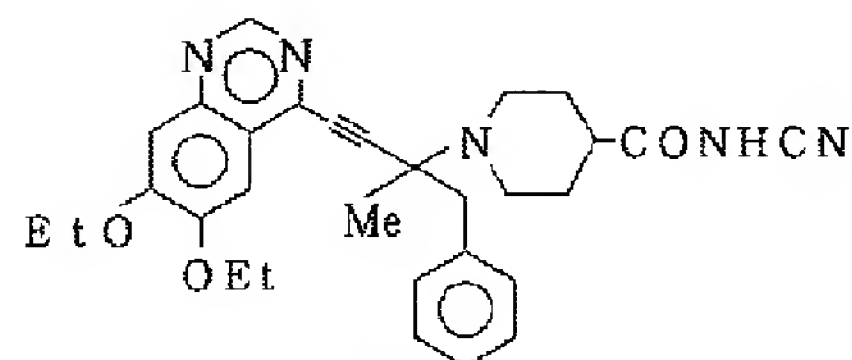
IR (KBr) ν cm⁻¹: 3434, 2986, 2940, 2477, 2234, 1912, 1730, 1505, 1430, 1368, 1240, 1119, 1073, 993, 918, 885, 801, 745.

m. p. 162–165℃

実施例100

【0327】

【化78】



【0328】実施例8で製造したカルボン酸（439mg、0.90mmol）およびEt₃N（0.19ml、1.37mmol）のTHF溶液（15ml）を-5℃に冷却しi-BuOCOC1（0.126ml、0.99mmol）を滴下し、0℃で5分間撹拌した後、シアナミド（63mg、1.50mmol）を加えた。反応混合物を-5～0℃で30分間撹拌し室温まで徐々に昇温した後水を加え反応を停止した。生成物をEtOAc（20ml×2）で抽出し、乾燥（Na₂SO₄）濃縮した。残渣にEtOAcを加えて生じる固体をEtOAcで懸洗、濾取し目的とするアミド体（98mg、21%）を白色粉末結晶として得た。

【0329】¹H NMR (CDCl₃ + D₂O, 300MHz) δ ppm: 1.46 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.00–2.30 (m, 4H), 2.63 (m, 1H), 2.78–3.10 (m, 2H), 3.20 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.44 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.58–3.82 (m, 2H), 3.93 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.27 (q, J=6.9Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.20–7.50 (m, 7H), 9.05 (s, 1H).

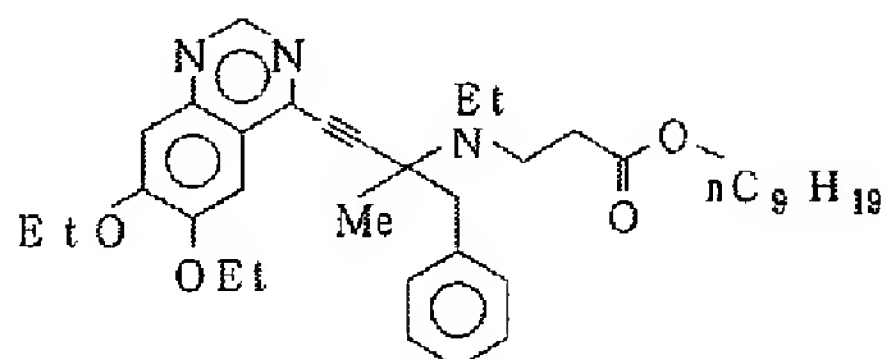
IR (KBr) ν cm^{-1} : 3395, 2984, 2938, 2654, 2513, 2249, 2166, 1725, 1613, 1543, 1499, 1460, 1397, 1366, 1231, 1032, 706.

m. p. 141–145°C

実施例101

【0330】

【化79】



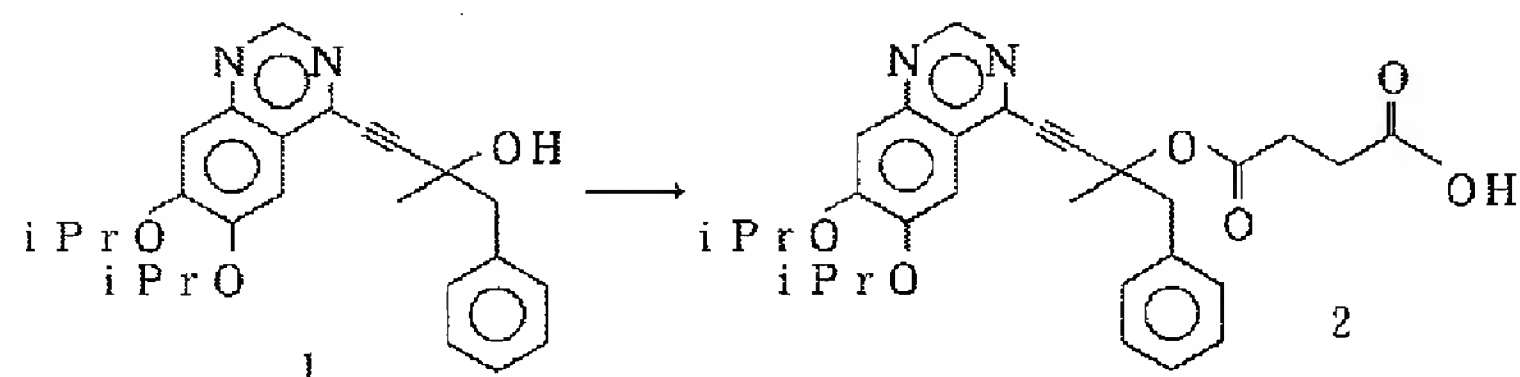
【0331】実施例60で製造したカルボン酸 (100 mg、0.21 mmol) のクロホルム溶液 (5 ml) を -10°C に冷却し、 $i\text{-BuOCOCl}$ ($27\mu\text{l}$ 、0.21 mmol) と Et_3N ($30\mu\text{l}$ 、0.21 mmol) を加え、15分間攪拌した。ノニルアルコール ($50\mu\text{l}$ 、0.28 mmol) を加え、室温まで30分かけて昇温し反応液を CH_2Cl_2 で希釈した。有機層を洗浄 (NaHCO_3 飽和水溶液、クエン酸水溶液、飽和食塩水)、乾燥 (MgSO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: $\text{EtOAc}=15:1 \rightarrow 3:1$) で精製し目的とするエステル体 (45 mg、36%) を黄茶油状物質として得た。

【0332】 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 0.90 (t, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H), 1.20–1.70 (m, 26H), 2.60 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.90 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 4.10 (m, 4H), 4.30 (q, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.23 (m, 5H), 7.38 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).

IR (film) ν cm^{-1} : 2928, 2214, 1732, 1613, 1568, 1535, 1497, 1364, 1308, 1229, 1046, 934, 855, 702.

Rf = 0.6 {ヘキサン: $\text{EtOAc}=1:1$, Silicagel 60F₂₅₄ (MERCK)}.

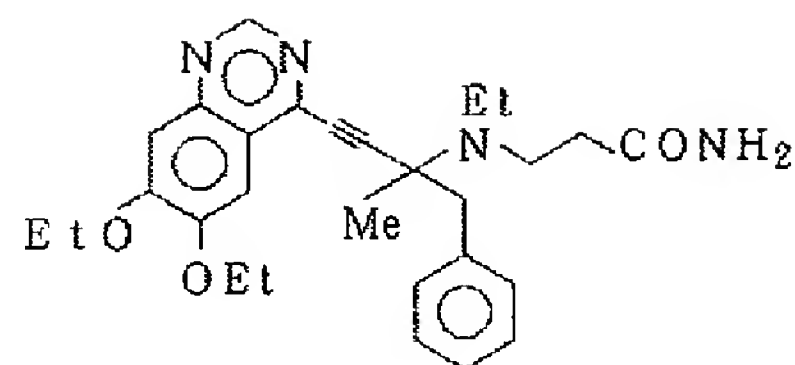
実施例102



【0337】実施例61で製造したアルコール体1 (35 mg、0.086 mmol) のジクロロメタン (2 ml)

【0333】

【化80】



【0334】実施例60で製造したカルボン酸 (150 mg、0.32 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 ml) に N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド (74 mg、0.35 mmol)、 N -ヒドロキシスクシンイミド (40 mg、0.34 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌してから生じた沈殿物を濾別し、濾液を濃縮した。残渣を EtOH (7 ml) およびジクロロメタン (7 ml) で希釈し28% NH_4OH 水溶液を加え室温で1時間攪拌した。溶媒を留去したのち残渣を CH_2Cl_2 (100 ml) に溶解し洗浄 (飽和 NaHCO_3 水溶液、飽和食塩水)、乾燥 (MgSO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl_3 : $\text{MeOH}=50:1$) で精製しアミド体 (127 mg、81%) を赤茶色フォーム状物質として得た。

【0335】 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.24 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.47 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.53–1.58 (m, 6H), 2.58 (m, 2H), 2.98 (m, 3H), 3.27 (m, 3H), 3.96 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 4.27 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 5.30 (br s, 2H), 7.10–7.45 (m, 7H), 9.00 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3347, 3187, 2982, 2934, 2213, 1672, 1612, 1474, 1366, 1308, 1231, 1202, 1109, 1044, 934, 853, 702.

Rf = 0.5 { CHCl_3 : $\text{MeOH}=15:1$, Silicagel 60F₂₅₄ (MERCK) }

実施例103

【0336】

【化81】

1) 溶液に室温下で無水コハク酸 (34 mg、0.34 mmol) ジメチルアミノピリジン (52 mg、0.

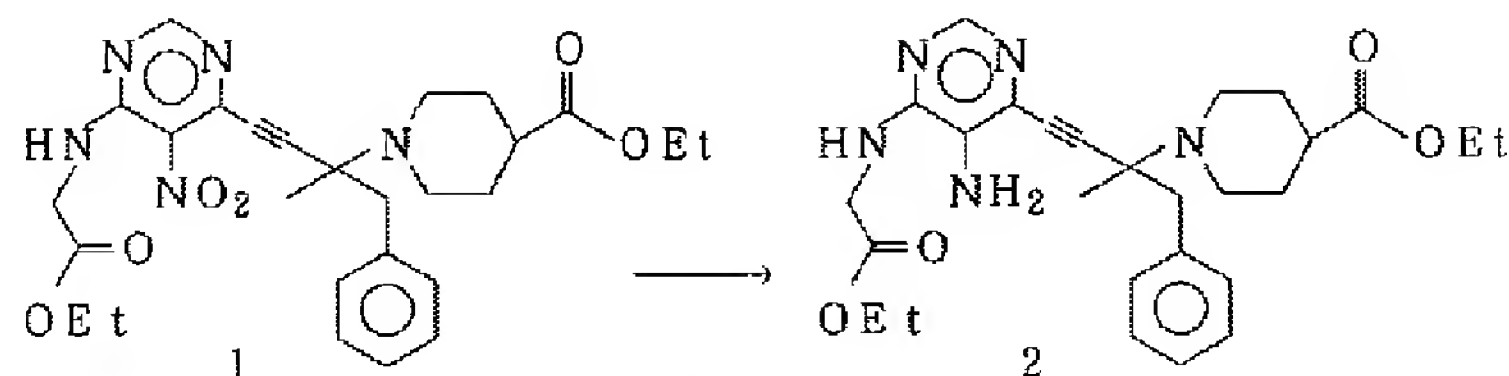
0.43 mmol)、トリエチルアミン (35 mg、0.344 mmol) を加えて攪拌した。8日後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 Hex→クロロホルム～メタノール系) と懸洗 (溶媒、Et₂O) で精製して目的物2 (17 mg、39%) を得た。

目的物2

【0338】 m. p. : 175°C

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm :

1.43~1.47 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 2.69 (s, 4H), 3.42 (s, 2H), 4.68~4.75 (m, 1H), 4.83~4.91



【0340】 実施例66で製造したニトロピリミジン体1 (457 mg、0.87 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に亜鉛粉末 (561 mg) とH₂O (2 ml) を加え還流した。5時間後、濾過した後、母液にH₂O (50 ml) を加え、EtOAc (200 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex-EtOAc系) で精製し目的物2 (100 mg、23%) を得た。

2

【0341】 油状物質

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm :

1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.75~1.83 (m, 2H), 2.00~

(m, 1H), 7.22~7.35 (m, 6H), 7.46 (s, 1H), 8.79 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3426, 2980, 2936, 2728, 2523, 2363, 2234, 1890, 1740, 1609, 1574, 1497, 1437, 1370, 1314, 1236, 1155, 1109, 1082, 1061, 955, 928, 835, 743, 702, 588, 569, 515.

実施例104

【0339】

【化82】

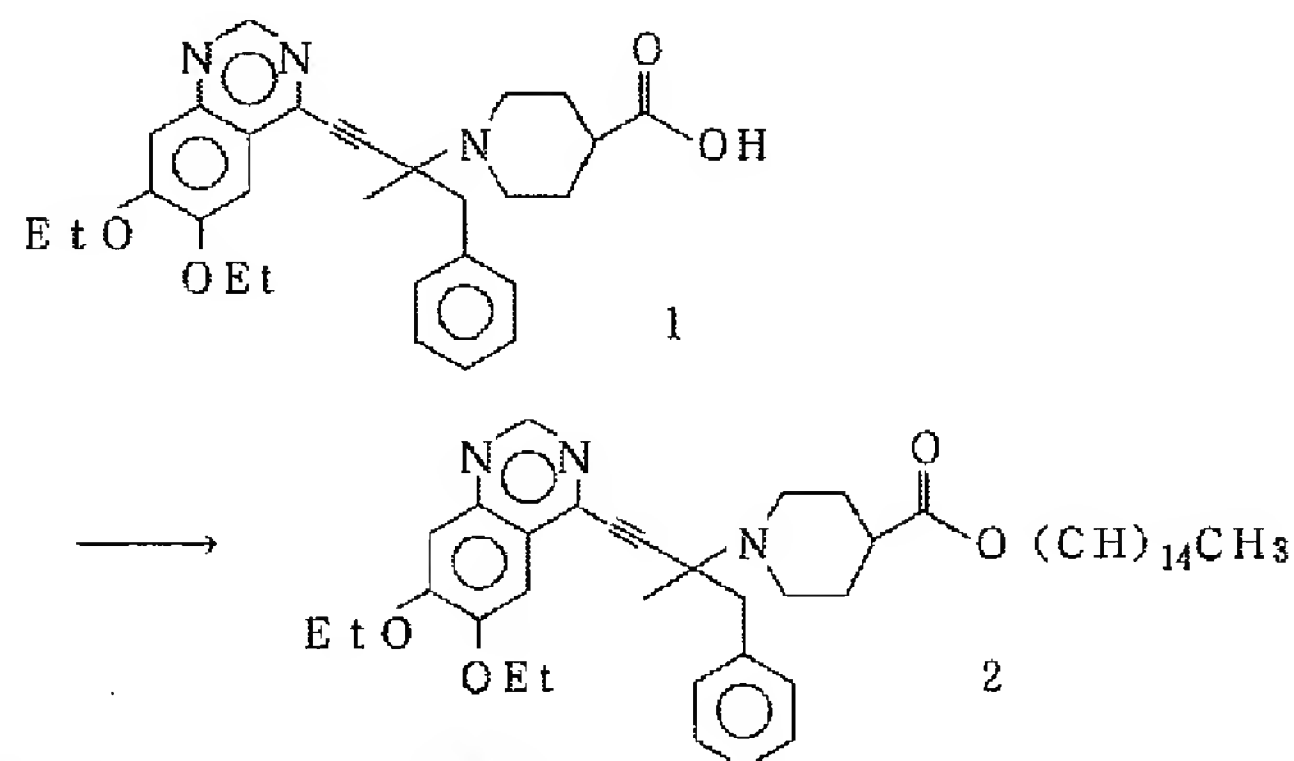
2.04 (m, 2H), 2.34~2.50 (m, 3H), 2.94 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.19 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.17~3.22 (m, 1H), 3.35~3.38 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 4.14 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.26 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 7.24~7.36 (m, 5H), 8.21 (s, 1H).

IR (neat) ν cm⁻¹: 3349, 3243, 2982, 2936, 2812, 2367, 2211, 1730, 1589, 1468, 1263, 1188, 1125, 1046, 752, 702.

実施例105

【0342】

【化83】



【0343】 実施例8で製造したイソニペコチン酸体1 (250 mg、0.5 mmol) のDMF (4 ml) 溶液中に1-ペンタデカノール (171 mg、0.75 mmol) のDMF (2 ml) 溶液を加え室温で攪拌した中にトリエチルアミン (152 mg、1.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (101 mg、0.75 mmol)、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (129 mg、0.625 mmol) を氷浴下に加え、60°Cで攪拌した。3時間後、減圧濃縮してNaHCO₃ 飽和水溶液を加え、EtOAcで抽出した後、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮して残渣 (0.63 g) を得た。これをシリカゲルカ

g、0.75 mmol)、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (129 mg、0.625 mmol) を氷浴下に加え、60°Cで攪拌した。3時間後、減圧濃縮してNaHCO₃ 飽和水溶液を加え、EtOAcで抽出した後、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮して残渣 (0.63 g) を得た。これをシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（展開溶媒Hex-EtOAc系）、懸洗（溶媒、Et₂O）で精製して目的物の長鎖エステル体2（135mg、39%）を得た。

【0344】長鎖エステル体2

油状物質

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.88 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.26-1.30 (m, 26H), 1.45 (s, 3H), 1.50 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.56 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.76-1.88 (m, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.32-2.60 (m, 3H), 3.05 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.28 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.52~3.30 (m, 1H), 3.43-

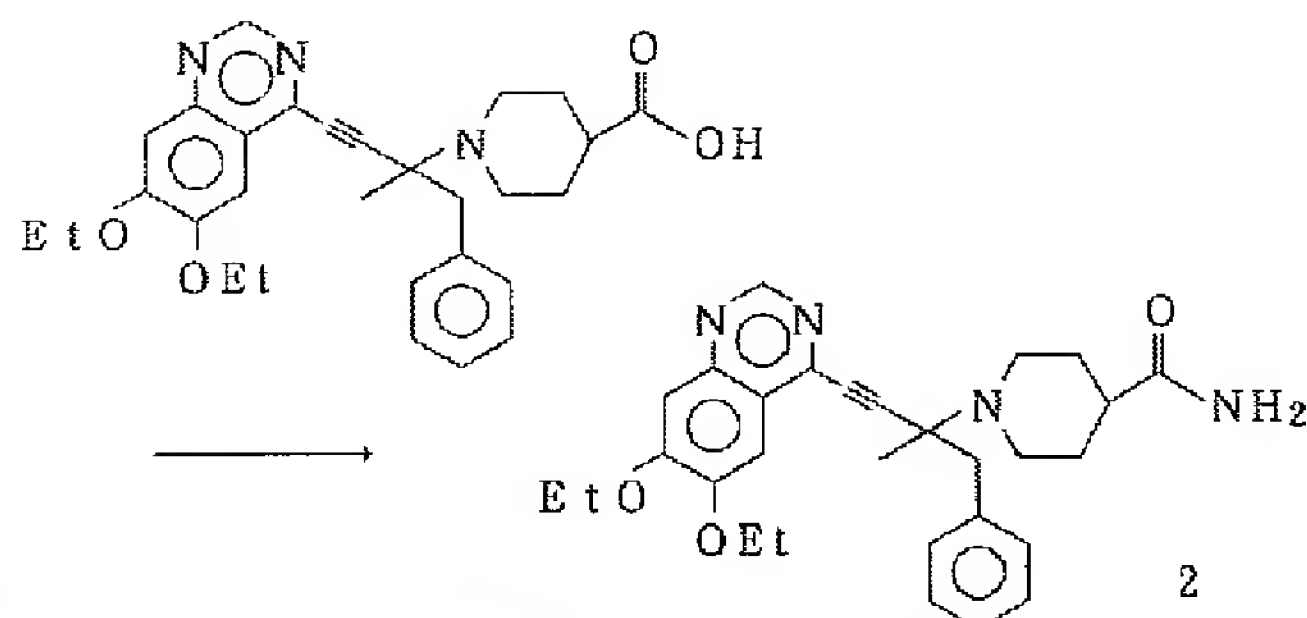
3.48 (m, 1H), 4.03-4.10 (m, 4H), 4.28 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.22-7.29 (m, 5H), 7.34-7.37 (m, 2H), 9.07 (s, 1H).

IR (neat) ν cm⁻¹: 2926, 2855, 2809, 2751, 2361, 2213, 1890, 1732, 1613, 1497, 1456, 1397, 1364, 1304, 1262, 1231, 1202, 1128, 1046, 959, 934, 855, 760, 702, 440.

実施例106

【0345】

【化84】



【0346】実施例8で製造したイソニペコチン酸体1（268mg、0.54mmol）のTHF（20ml）溶液に-5℃下でクロルギ酸イソブチルエステル（88mg、0.65mmol）のTHF（1ml）溶液を滴下した。10分間攪拌の後トリエチルアミン（66mg、0.65mmol）のTHF（1ml）溶液を滴下して10分間攪拌した後、28%アンモニア水溶液（4ml）を滴下した。10分後、減圧濃縮して得られた残渣にNaHCO₃ 飽和水溶液（10ml）を加え、EtOAc（30ml）で抽出、飽和食塩水（10ml）で洗浄、乾燥（Na₂SO₄）、減圧濃縮して粗結晶（278mg）を得た。これを懸洗（溶媒EtOAc）で精製し目的物のアミド体（164mg、63%）を得た。

【0347】白色結晶

m. p. : 198℃

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.45 (s, 3H), 1.49 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.56 (t, J=6.9Hz, 3H),

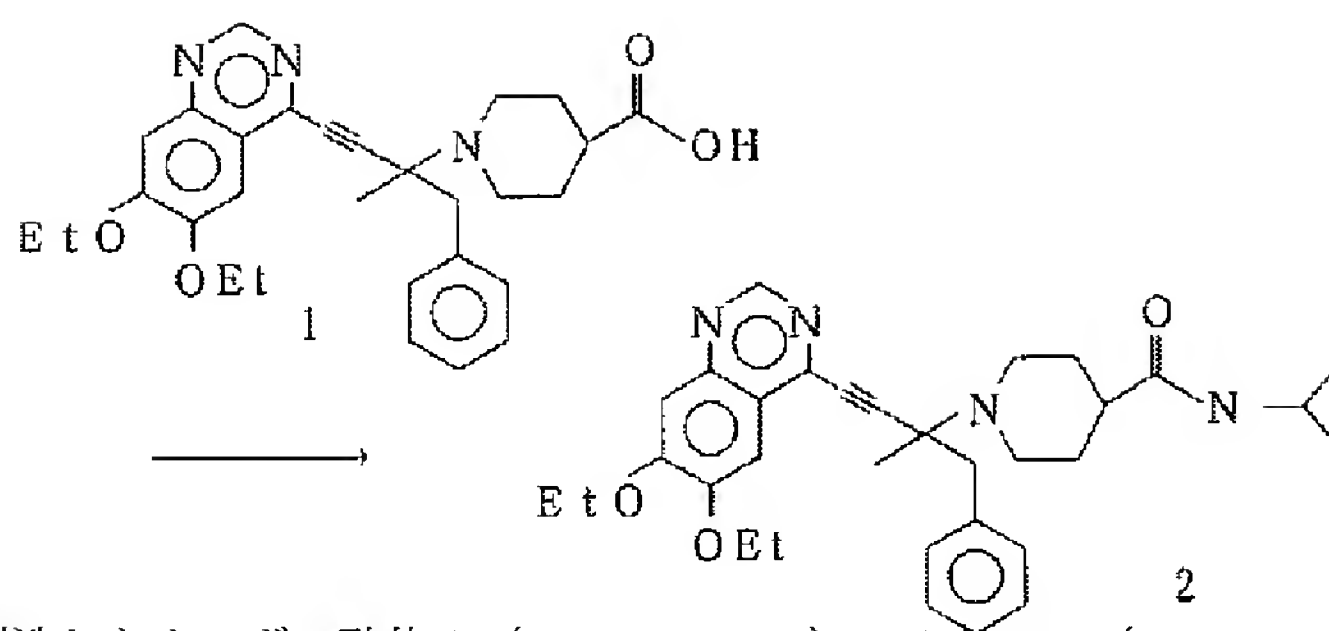
1.68-2.04 (m, 4H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.42-2.46 (m, 1H), 2.53-2.57 (m, 1H), 3.05 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.28 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 4.02 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.28 (q, J=6.9Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 5H), 7.34-7.37 (m, 2H), 9.07 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3304, 3135, 2980, 2938, 2814, 2367, 2209, 1690, 1611, 1564, 1535, 1497, 1458, 1360, 1310, 1231, 1109, 1028, 932, 858, 826, 762, 704, 654.

実施例107

【0348】

【化85】



【0349】実施例8で製造したカルボン酸体1（250mg、0.50mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド溶液（6ml）にイソプロピルアミン（44mg、0.75mmol）、トリエチルアミン（152mg、1.5mmol）、1-ヒドロキシビニゾトリアゾール（102mg、0.75mmol）、N,N-ジシクロカルボジイミド（129mg、0.625mmol）を室温下で順次加えた後、50℃で撹拌した。1時間後、減圧濃縮した後、NaHCO₃ 飽和水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥（Na₂SO₄）、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル-メタノール系）、懸洗（溶媒：メタノール-ジエチルエーテル系）で精製して目的物2（65mg、24%）を得た。

【0350】m. p. : 149℃

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm : 1.14 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.49 (t, J=7.2Hz, 3

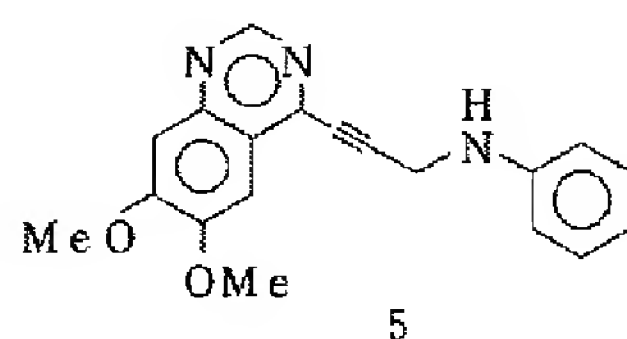
H), 1.56 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.77-2.11 (m, 5H), 2.37-2.57 (m, 2H), 3.04 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.28 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.51-3.52 (m, 1H), 4.02 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.09 (q, J=6.6Hz, 1H), 4.28 (q, J=7.2Hz, 2H), 5.22-5.25 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 5H), 7.35-7.36 (m, 2H), 9.07 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3283, 3063, 2976, 2936, 2811, 2211, 1730, 1640, 1537, 1499, 1474, 1456, 1364, 1231, 1202, 1128, 1111, 1046, 853, 828, 702, 666, 569.

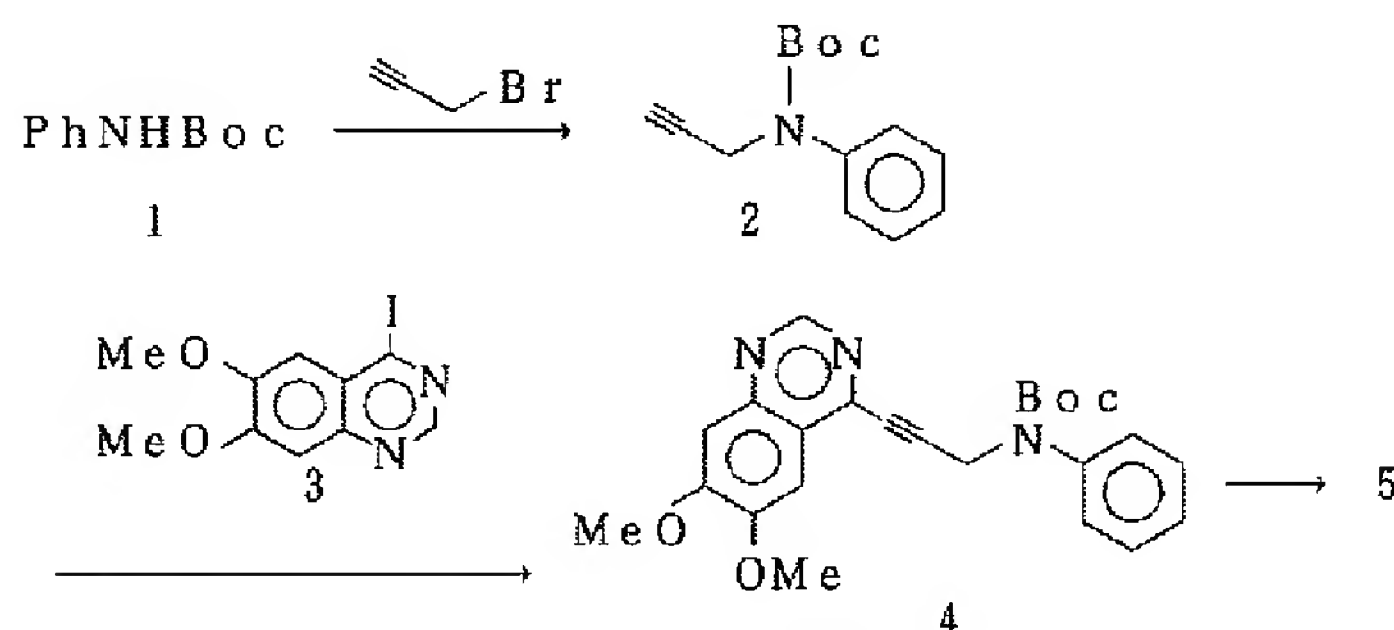
実施例108 化合物5の製造

【0351】

【化86】



下記スキームで製造を行なった。



【0352】1) 水素化ナトリウム（460mg、11.5mmol、60% in oil）を乾燥ヘキサンで洗浄し、DMF（30ml）を加え、氷浴上撹拌した。化合物1（1.90g、9.8mmol）を加え室温で30分間撹拌後、プロパギルブロマイド（0.8ml、10.6mmol）を氷冷下加えた。室温で1時間

撹拌後、氷冷下水を加え反応を停止させ、生成物をエーテル（60ml）で抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物2（1.51g、66%）を得た。

2 : ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm : 1.46 (s, 9H), 2.24 (t, J=2.4

Hz, 1H), 4.36 (d, J=2.4 Hz, 2H), 7.10–7.50 (m, 5H).

【0353】2) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mg, 0.014 mmol) と PPh_3 (15 mg, 0.056 mmol)、の THF 溶液 (7 ml) を室温でしばらく攪拌した後、これに化合物 1 (250 mg, 1.1 mmol)、4-ヨード-6,7-ジメトキシキノリン (3) (144 mg, 0.5 mmol)、 CuI (10 mg, 0.053 mmol) および Et_3N (0.5 ml, 3.6 mmol) を加え 1 時間還流後、室温で一晩放置した。反応液に NH_4Cl 水溶液、 NaHCO_3 飽和水溶液を加え、生成物を EtOAc で抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し化合物 4 (100 mg, 50%) を得た。

4: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.46 (s, 9H), 3.96 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 7.20–7.50 (m, 7H), 9.09 (s, 1H).

【0354】3) 化合物 3 (100 mg, 0.245 mmol) を氷冷上冷却し 4N HCl AcOEt 溶液

(2 ml) を加えた。攪拌しながら 30 分以上かけて室温に昇温し、反応液を濃縮した。 Et_2O (10 ml) を加え、生成物を濾取した。残渣を CH_2Cl_2 (40 ml) – NaHCO_3 飽和水溶液 (20 ml) に分配し、 CH_2Cl_2 層を乾燥、濃縮した。得られる残渣を EtOAc – Et_2O で懸洗し、目的とする化合物 5 (40 mg, 53%) を得た。

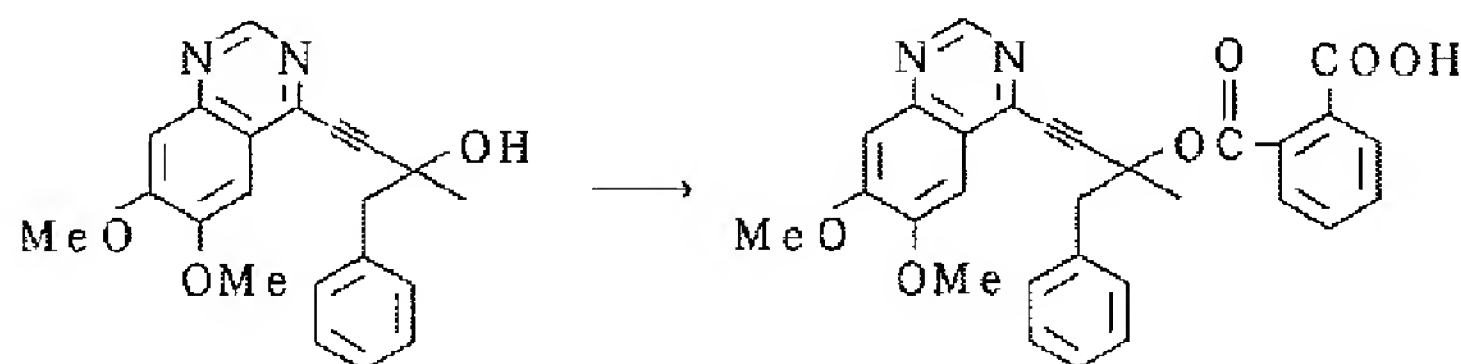
5: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.38 (d, J=2.4 Hz, 2H), 6.98 (t, J=2.4 Hz, 1H), 7.15–7.40 (m, 3H), 7.47 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.72 (d, J=7.9 Hz, 2H), 9.08 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3395, 2182, 1790, 1665, 1576, 1503, 1431, 1385, 1300, 1238, 1115, 974, 845, 758.

実施例 109

【0355】

【化 87】



【0356】ジイソプロピルアミン (43 mg, 0.43 mmol) の THF 溶液 (2 mM) に -78°C にて 1.6M $n\text{BuLi}$ ヘキサン溶液 (0.268 ml, 0.43 mmol) を滴下した。これを実施例 33 で得たアルコール体 (100 mg, 0.287 mmol) の THF (1 ml) 溶液に加え、室温とした後、無水フタル酸 (44 mg, 0.3 mmol) を加えた。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、 Et_2O を注ぎ生じた結晶を濾取し、半エステル体 (16.7 mg, 0.034 mmol, 収率 12%) を得た。以後、

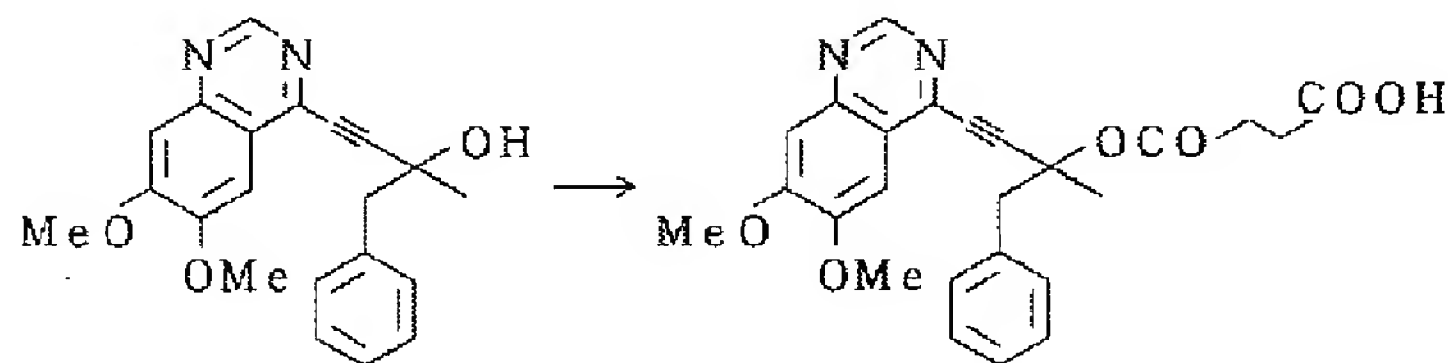
この半エステル合成法をエステル化 A 法と記す。

【0357】 ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.95 (s, 3H), 3.47 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.62 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.36–7.41 (m, 5H), 7.49–7.60 (m, 4H), 7.93–8.0 (m, 1H), 8.66 (s, 1H).

実施例 110

【0358】

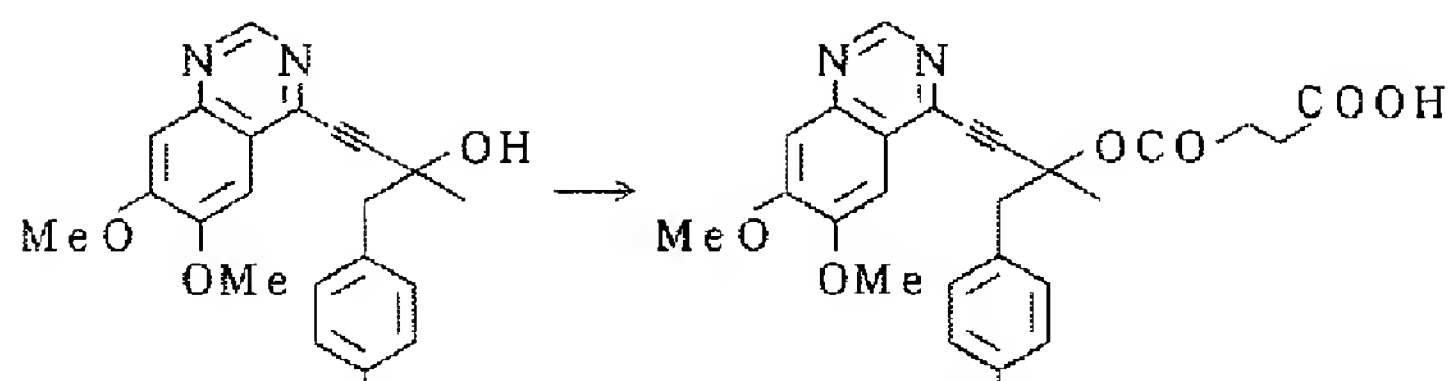
【化 88】



【0359】実施例 33 で得たアルコール体 (100 mg, 0.29 mmol) と無水コハク酸 (45 mg, 0.29 mmol) をエステル化 A 法にて反応を行い、目的物 (19 mg, 0.042 mmol, 15%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.83 (s, 3H), 2.68–2.79 (m, 4H), 3.38–3.52 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.27–7.43 (m, 6H), 8.69

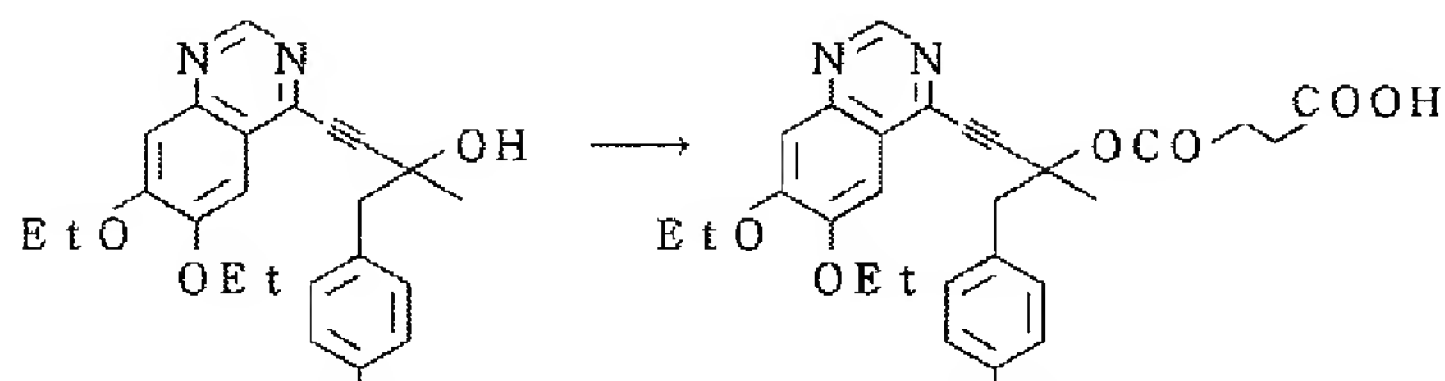
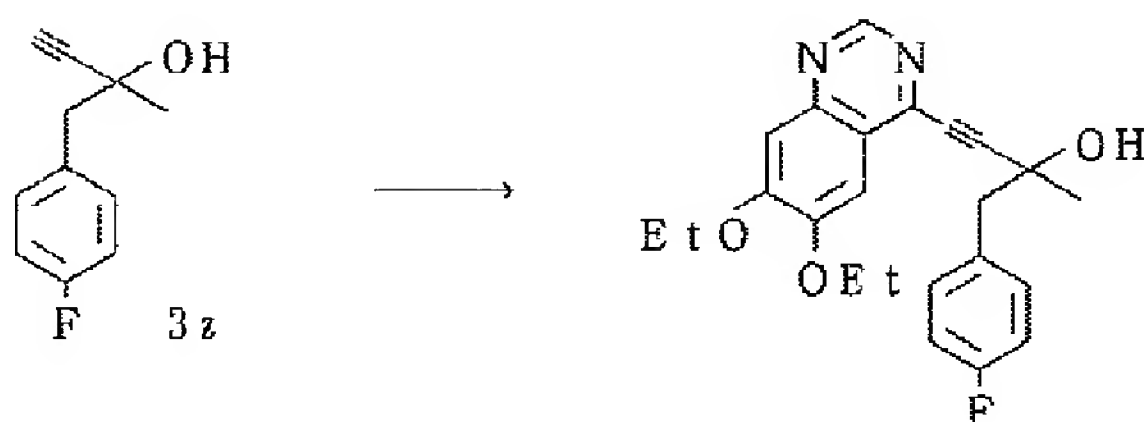
(s, 1H).
実施例111



【0361】実施例22で得たアルコール体(120mg、0.33mmol)と無水コハク酸(33mg、0.33mmol)をエステル化A法にて反応を行い、目的物(8mg、0.017mmol、5%)を得た。
 ^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.82 (s, 3H), 2.63–2.75 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.70–7.07 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.33–7.38 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 8.72 (s, 1H).

実施例112

【0362】
【化90】



【0365】実施例112で得たアルコール体(720mg、1.83mmol)の CH_2Cl_2 溶液(5mL)に、無水コハク酸(400mg、4mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(50mg、0.41mmol)、トリエチルアミン(1.5mL、10.8mmol)を加え室温で18時間攪拌した。反応液をクロロホルムと1N塩酸水溶液に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製後、エーテル–ヘキサン(1:1)溶媒にて、懸洗し(215mg、0.434mmol、収率24%)で半エステル体を得た。

【0366】以後、この半エステル合成法をエステル化B法と記す。

単黄色結晶

m. p. 129–131°C

【0360】
【化89】

【0363】プロパルジリアルアルコール体(3z)と4-フルオロフェニルアセトンの3:1混合物(560mg、2.4mmol)とクロロキナゾリン(2j)(500mg、1.98mmol)を実施例7と同様の方法で反応を行い、目的化合物(720mg、92%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.52 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.57 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.07–3.22 (m, 2H), 4.06 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.27 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.01 (dd, $J=8.7, 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.38 (dd, $J=8.7, 5.4\text{Hz}$, 2H), 9.06 (s, 1H).

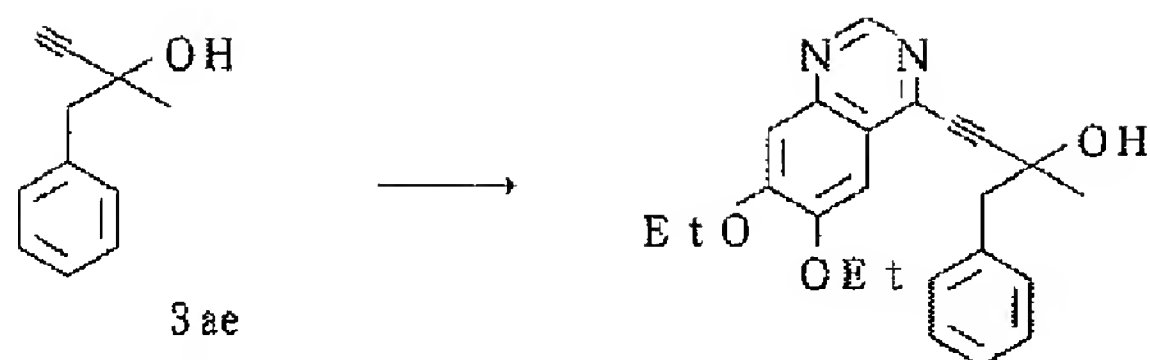
実施例113

【0364】
【化91】

^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.55 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.57 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.64–2.84 (m, 4H), 3.30–3.50 (m, 2H), 4.13 (q, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 4.25–4.50 (m, 2H), 6.99–7.06 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.25–7.36 (m, 3H), 8.68 (s, 1H).
IR (KBr) νcm^{-1} : 3423, 2984, 2937, 2363, 1741, 1371, 1315, 1236, 1157, 1062, 937, 827, 653, 569, 420.

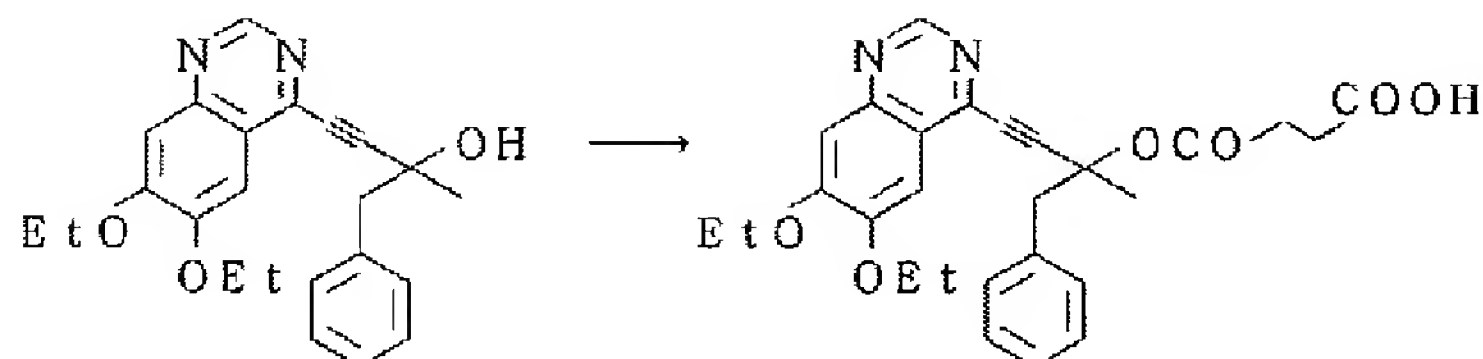
実施例114

【0367】
【化92】



【0368】プロパルジルアルコール (3ae) (320mg、2.0mmol) と、クロロキナゾリン (2j) (500mg、1.98mmol) を実施例7と同様の方法で反応を行い、目的化合物 (594mg、1.56mmol、80%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm:



【0370】実施例114で得たアルコール体 (300mg、0.80mmol) と無水コハク酸 (80mg、0.80mmol) をエステル化B法にて反応を行い目的物 (28mg、0.059mmol、7.4%) を得た。

白色結晶

m. p. 148~150°C

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm:

1.52–1.58 (m, 6H), 1.81 (s, 3H), 2.60–2.80 (m, 4H), 3.35–

1.50 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.56 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.68 (s, 3H), 3.12 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.22 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 4.03 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.27 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.27–7.32 (m, 4H), 7.39–7.44 (m, 2H), 9.07 (s, 1H).

実施例115

【0369】

【化93】

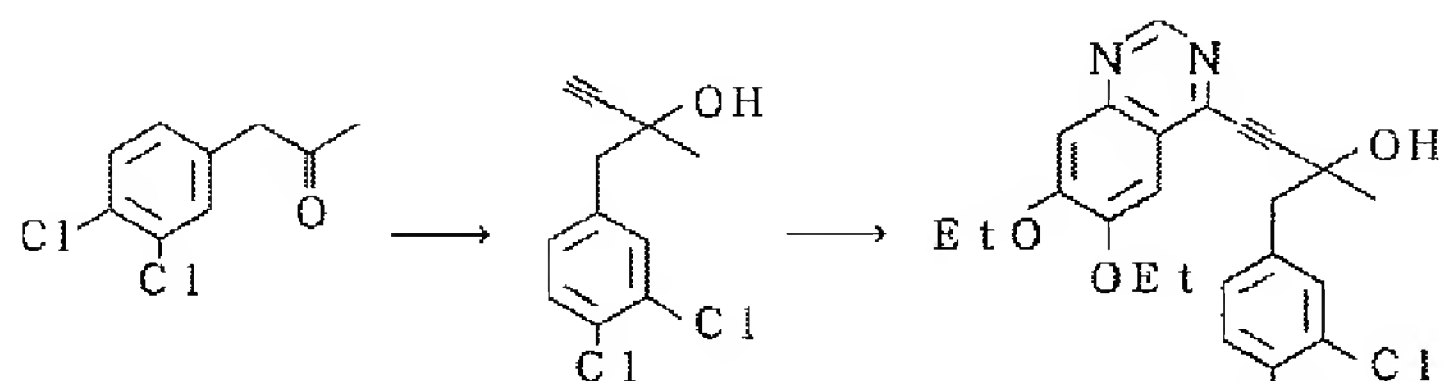
3.50 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.26–7.40 (m, 6H), 8.70 (s, 1H).

IR (KBr) νcm^{-1} : 3427, 2984, 2937, 2363, 1612, 1577, 1500, 1467, 1439, 1400, 1371, 1059, 939, 827, 706

実施例116

【0371】

【化94】



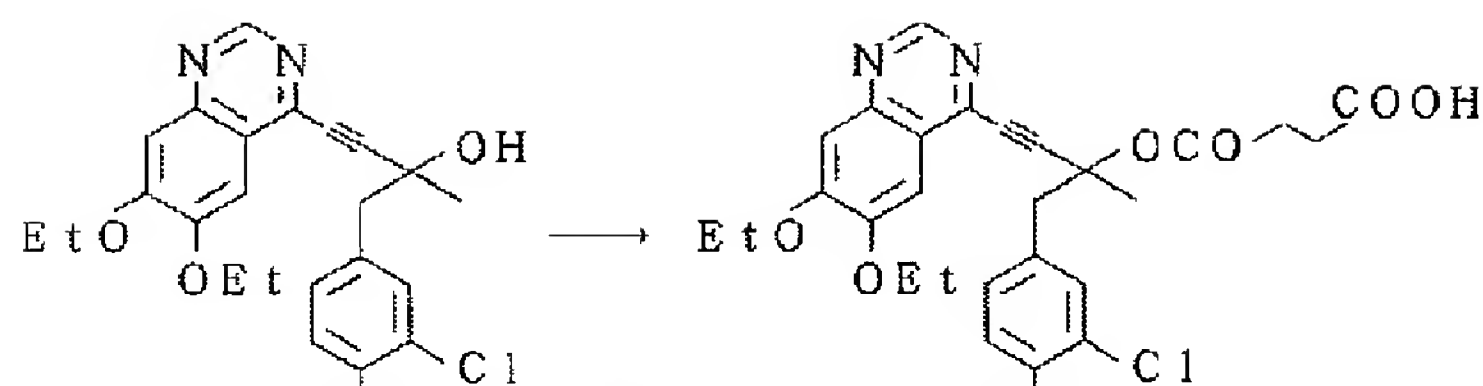
【0372】3,4-ジクロロフェニルアセトン (1g、6.0mmol) のTHF (10ml) 溶液にエチルマグネシウムクロリド (0.5M in THF 12ml、6mmol) を加えた。これに塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。出発物質3,4-ジクロロフェニルアセトンとプロパルジルアルコールの混合物 (NMR比、1:2) (1.21g) が得られた (65%)。この混合物 (200mg、0.64mmol) とクロロキナゾリン (2j) (176mg、0.70mmol) を実施例7と同様の反応を行い、カップリング生成物とDMFの1:1混合物 (164mg、49%) を得た。

【0373】 ^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.52 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.56 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 3H), 1.74 (s, 3H), 3.07 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 3.14 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 4.05 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.26 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.36 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 9.05 (s, 1H).

実施例117

【0374】

【化95】



【0375】実施例116で得たアルコール体とDMFの混合物(164mg)をエステル化B法で反応を行い、目的物(122mg、65%)を得た。

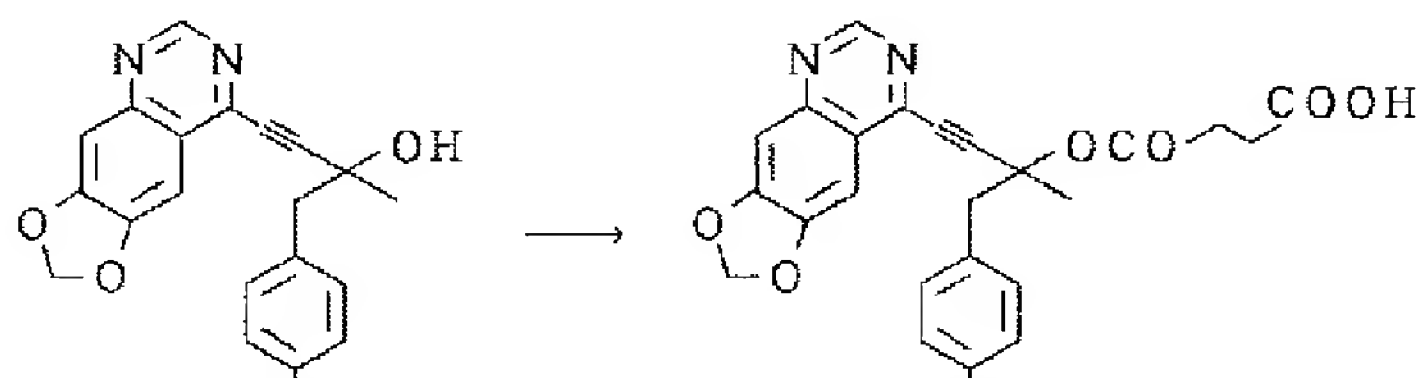
淡黄色結晶 m. p. 124~126℃

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.54 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.58 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.60–2.88 (m, 4H), 3.31 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 3.39 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 4.14 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.28–4.38 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.24 (dd, $J=8.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.72 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3427, 2984, 2937, 2364, 2235, 1741, 1612, 1575, 1500, 1469, 1371, 1236, 1153, 1032, 933, 825, 652, 567.

実施例118

【0376】



【0379】実施例118で得たカップリング生成物を含む油状物質(180mg)と無水コハク酸(163mg、1.63mmol)をエステル化B法にて反応を行い、目的物(65mg、0.14mmol、実施例117の2iより26%)を得た。

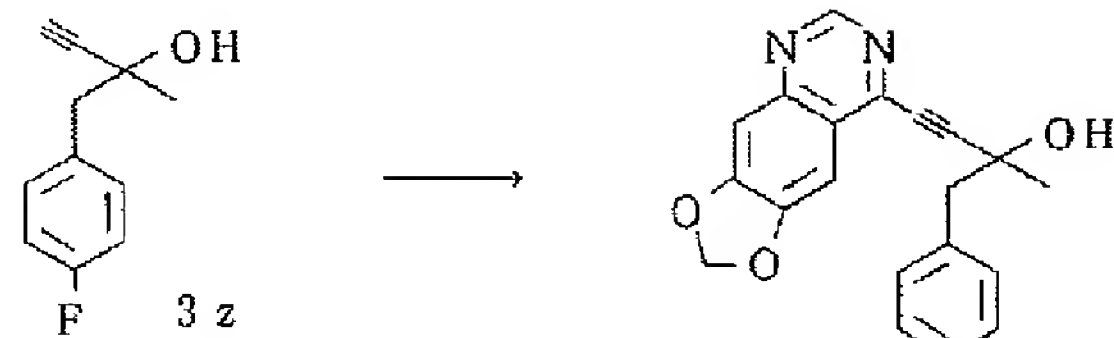
淡黄色結晶

m. p. 152~154℃

^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.81 (s, 3H), 2.60–2.85 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 7.02 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.31 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.34 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.96 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3425, 3055, 2932, 2364, 2237, 1901, 1736, 1616, 1545, 1510, 1467, 1367, 121

【化961】



【0377】クロロキノズリン(2i)(160mg、0.55mmol)とプロパルジールアルコール(3z)(157mg、0.664mmol)を実施例7と同様の方法で反応を行いカップリング生成物を含む油状物質(180mg)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.75 (s, 3H), 3.05–3.20 (m, 2H), 6.19 (s, 2H), 7.04 (dd, $J=8.5, 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.38 (dd, $J=8.5, 5.5\text{Hz}$, 2H), 9.04 (s, 1H).

実施例119

【0378】

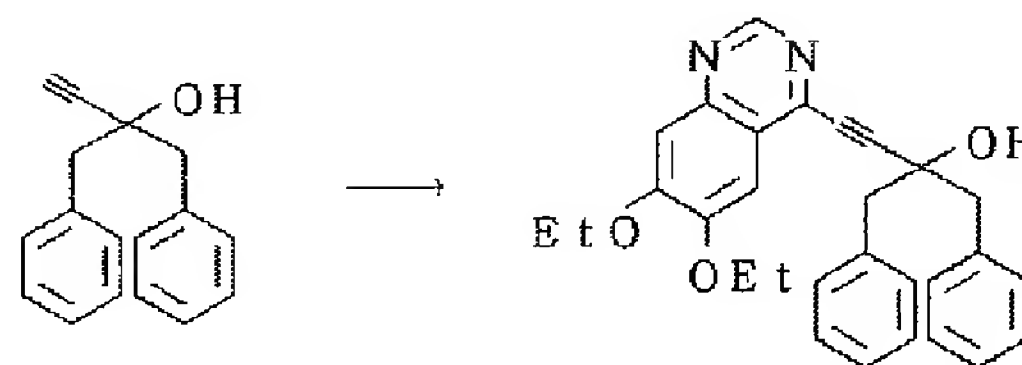
【化97】

9, 153, 1066, 1035, 906, 877, 841, 652, 611, 565.

実施例120

【0380】

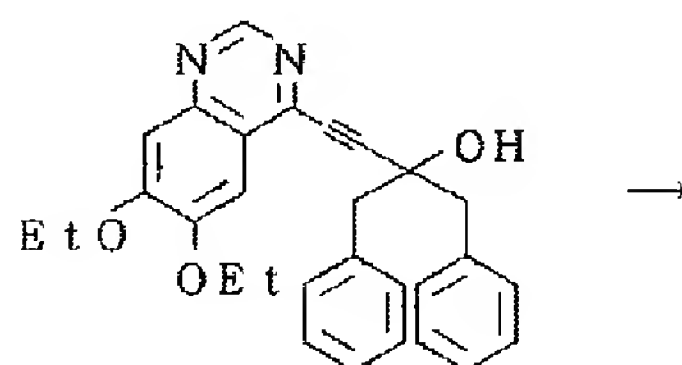
【化98】



【0381】合成例137で得たプロパルジールアルコール3w(280mg、1.19mmol)とクロロキノズリン(2j)(250mg、0.99mmol)を、実施例7と同様の方法で反応を行い、カップリング生成物(530mg、含溶媒AcOEt)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm:

1. 43 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1. 55
(t, J=7.0 Hz, 3H), 3. 19 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3. 26 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3. 79 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4. 24 (q, J=7.0 Hz, 2H), 6. 90



【0383】実施例120で得た生成物(530mg)を、無水コハク酸(150mg、1.5mmol)とエステル化B法にて反応を行い、目的物(107mg、0.19mmol、実施例119の2jより19%)を得た。

白色結晶

m. p. 156.5~158°C

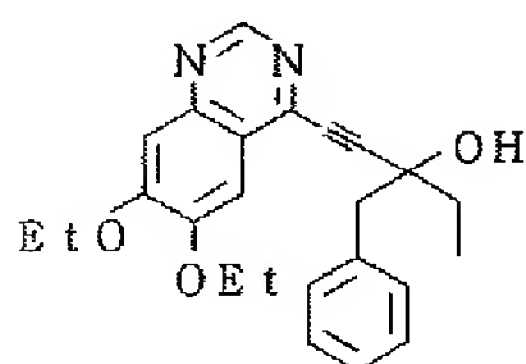
¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm:
1. 51 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1. 54
(t, J=6.9 Hz, 3H), 2. 61-2. 73
(m, 4H), 3. 44 (s, 4H), 4. 11 (q,
J=6.9 Hz, 2H), 4. 18 (q, J=6.9 Hz,
2H), 7. 07 (s, 1H), 7. 21 (s, 1H),
7. 29-7. 41 (m, 10H), 8. 27
(m, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3429, 2982, 2935,
2498, 2233, 1919, 1739, 1612,
1575, 1500, 1471, 1439, 1371,
1317, 1238, 1163, 1039, 933,
877, 827, 746, 700, 565.

実施例122

【0384】

【化100】



【0387】実施例122で得たカップリング生成物(588mg、1.5mmol)と、無水コハク酸(225mg、2.25mmol)とエステル化B法にて反応を行い、目的物(347mg、0.707mmol、47%)を得た。

白色結晶

m. p. 158~159°C

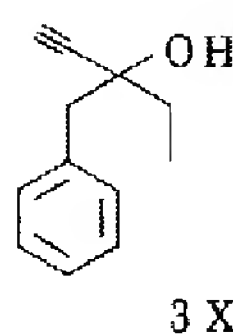
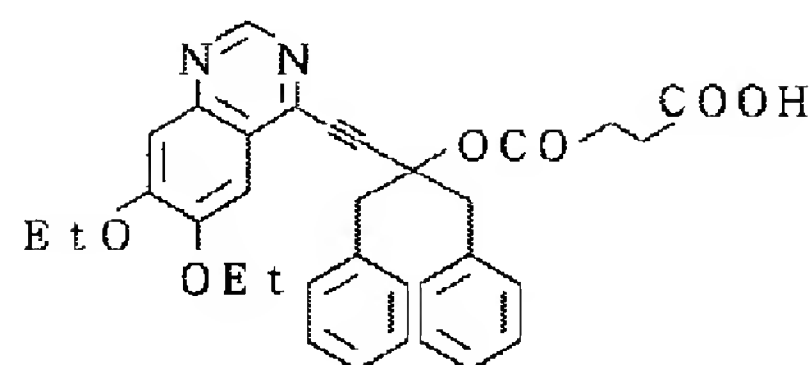
¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm:
1. 22 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1. 55
(t, J=6.9 Hz, 3H), 1. 60 (t, J=

(s, 1H), 7. 22-7. 34 (m, 7H), 7. 41-7. 46 (m, 4H), 9. 04 (s, 1H).

実施例121

【0382】

【化99】



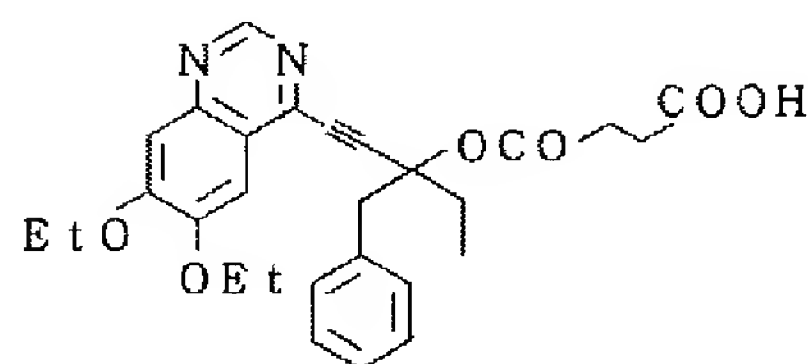
【0385】合成例38で得たプロパルジールアルコール3x(315mg、1.8mmol)とクロロキナゾリン(2j)(380mg、1.5mmol)を、実施例7と同様の方法で反応を行い、カップリング生成物(588mg、1.5mmol、定量的)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm:
1. 27 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1. 50
(t, J=7.0 Hz, 3H), 1. 56 (t, J=7.0 Hz, 3H), 3. 07 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3. 23 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4. 04 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4. 27 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7. 19 (s, 1H), 7. 25-7. 36 (m, 4H), 7. 40-7. 44 (m, 2H), 9. 06 (s, 1H).

実施例123

【0386】

【化101】



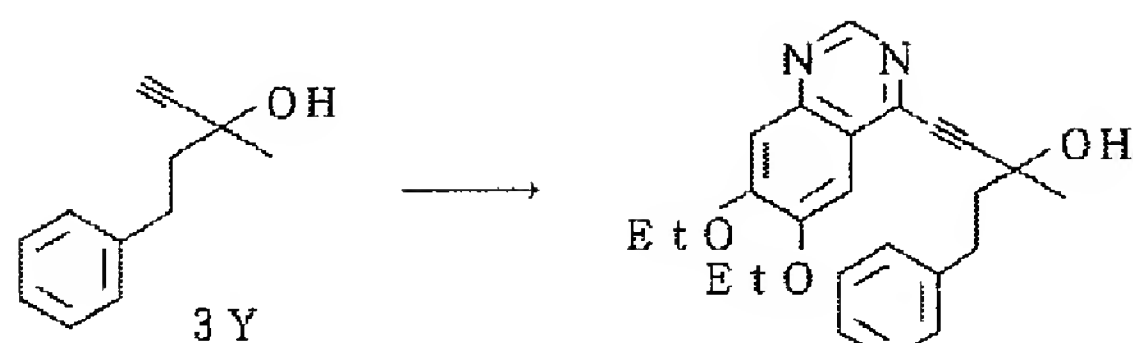
6. 9 Hz, 3H), 2. 04 (dq, J=7.3, 9.3 Hz, 2H), 2. 58-2. 75 (m, 4H), 3. 42 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3. 57 (d, J=13.7 Hz, 1H), 4. 05-4. 13 (m, 2H), 4. 28-4. 46 (m, 2H), 7. 16 (s, 1H), 7. 27-7. 30 (m, 5H), 7. 48 (s, 1H), 8. 66 (s, 1H).
IR (KBr) ν cm⁻¹: 3429, 2982, 2937, 2363, 1739, 1612, 1577, 1500, 1467, 1439, 1373, 1317, 123

8, 1170, 1035, 978, 939, 702, 652, 567.

実施例124

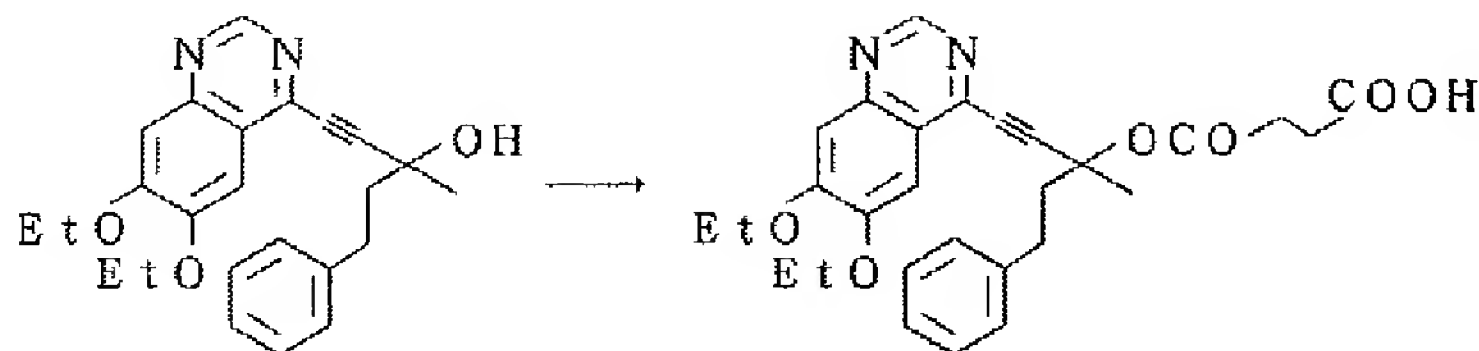
【0388】

【化102】



【0389】プロパルジルアルコール (3Y) (1.7 g, 9.8 mmol) とクロロキナゾリン (2j)

(2.5 g, 9.8 mmol) を、実施例7と同様に反



【0391】実施例124で得た生成物 (950 mg、2.43 mmol) を無水コハク酸 (500 mg、5 mmol) とエステル化B法にて反応を行い、目的物 (642 mg、1.31 mmol、54%) を得た。

白色結晶

mp. 123~125℃

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm:

1.42 (t, 3H, J=6.9 Hz), 1.44 (t, 3H, J=6.9 Hz), 1.86 (s, 3H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.49-2.68 (m, 5H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.28-3.46 (m, 1H), 4.25 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.28 (q, J=

6.9 Hz, 2H), 7.13-7.35 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 9.03 (s, 1H).

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm:

1.43-1.50 (m, 3H), 1.53-1.60 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.21 (d, J=10.1, 6.9 Hz, 2H), 2.99-3.09 (m, 2H), 4.10-4.21 (m, 2H), 4.23-4.32 (m, 2H), 7.15-7.33 (m, 6H), 7.39-7.41 (m, 1H), 9.08 (bs, 1H).

実施例125

【0390】

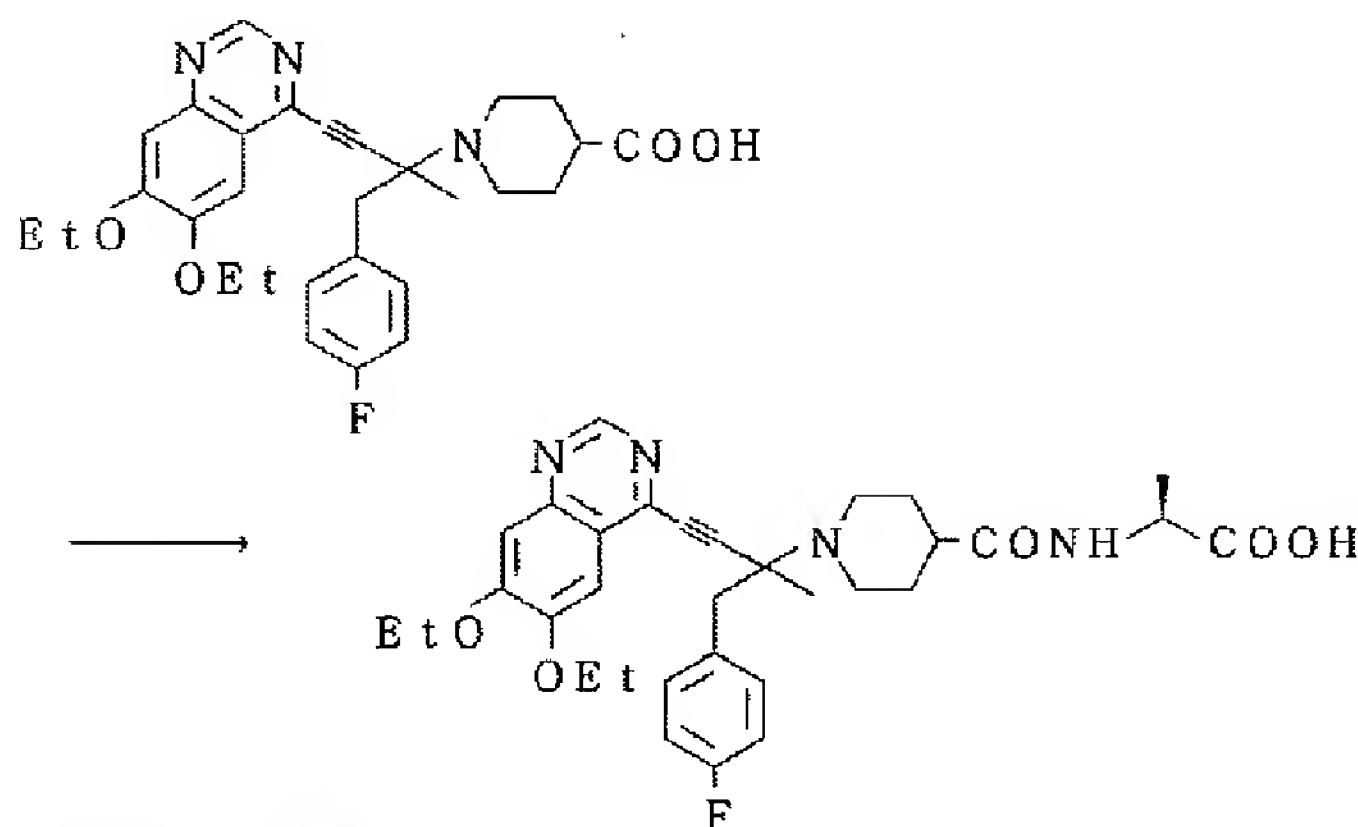
【化103】

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3416, 2984, 2937, 2507, 2366, 2233, 1896, 1741, 1612, 1575, 1500, 1467, 1371, 1317, 1236, 1153, 1087, 1032, 933, 827, 748, 700, 567, 543, 412.

実施例126

【0392】

【化104】



【0393】カルボン酸 (実施例79で製造) (350 mg、0.69 mmol)、L-アラニンメチルエステル塩酸塩 (96 mg、0.69 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (133 mg、0.69 mmol)、1-ヒドロ

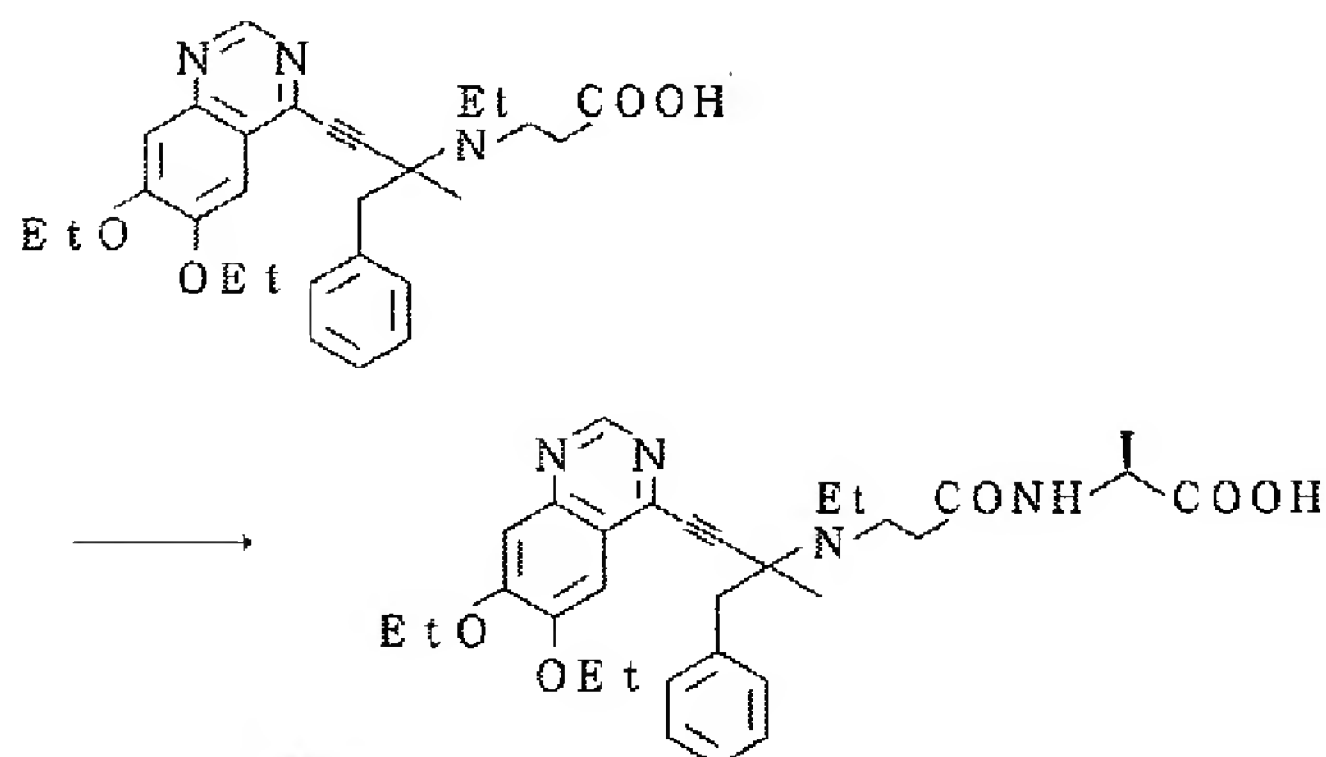
キシベンゾトリアゾール (93 mg、0.69 mmol)、トリエチルアミン (96 μl、0.69 mmol) を、ジクロロメタン (2 ml) に溶解させ、12時間室温で攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水

で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、アミド(310mg)を得た。これ(250mg)を実施例8と同様に反応を行い、目的物(159mg、0.28mmol、50%)を収率で得た。

【0394】黄色結晶

m. p. 162~172℃

^1H NMR (d_6 -DMSO, 250MHz) δ ppm
m: 1.20 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.41 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.42 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.90 (m, 4H), 2.10-2.42 (m, 3H), 3.40-3.58 (m, 1H), 3.99-



【0396】カルボン酸(実施例60で製造)(400mg、0.84mmol)、L-アラニンメチルエステル塩酸塩(117mg、0.84mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(161mg、0.84mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(114mg、0.84mmol)、トリエチルアミン(118 μ l、0.84mmol)を、ジクロロメタン(2ml)に溶解させ、16時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、アミド体(440mg)を得た。これ(430mg)を実施例8と同様に反応を行い、目的物(106mg、0.19mmol、24%)を得た。

【0397】単黄色結晶

m. p. 129~142℃

^1H NMR (d_6 -DMSO, 250MHz) δ ppm
m: 1.13 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.19 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 3H), 1.35-1.45 (m, 9H), 2.33-2.51 (m, 2H), 2.80-3.0 (m, 3H), 3.02-3.20 (m, 2H), 3.22-3.38 (m, 1H), 3.98-4.17 (m, 3H), 4.25 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.19-7.30 (m, 4H), 7.3

4.18 (m, 3H), 4.25 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.10 (dd, $J=8.9$, 8.9Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.62-7.66 (m, 1H), 9.00 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3406, 2984, 2935, 2812, 2363, 2214, 1612, 1498, 1458, 1396, 1365, 1305, 1230, 1157, 1109, 1043, 958, 933, 854, 825, 653, 569, 424.

実施例127

【0395】

【化105】

3 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H).

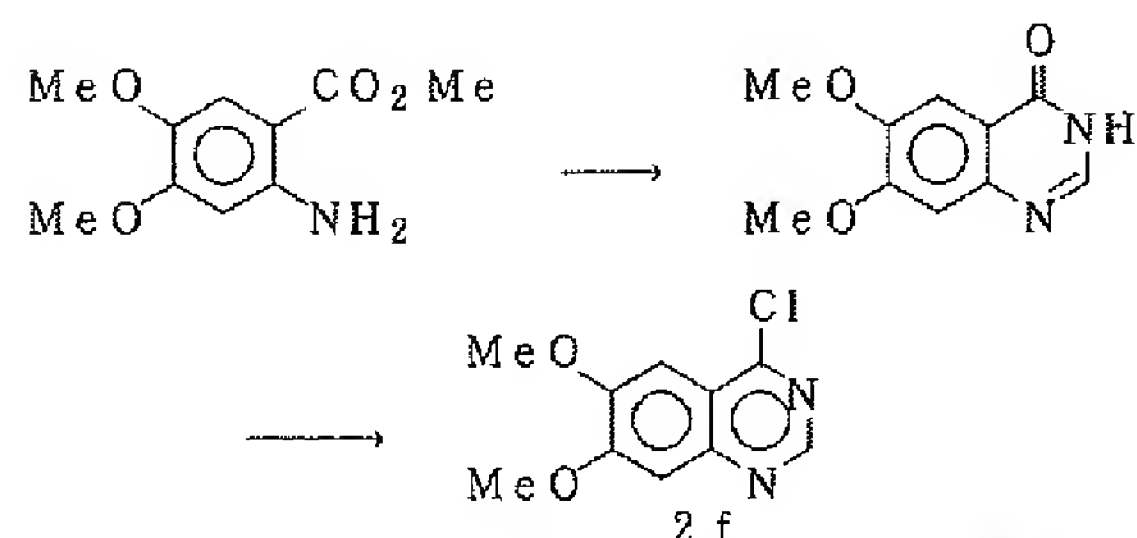
IR (KBr) ν cm^{-1} : 3406, 2982, 2935, 2361, 2341, 2214, 1612, 1498, 1458, 1437, 1396, 1365, 1307, 1230, 1109, 1043, 933, 854, 763, 702, 669, 569, 420.

合成例19 4-クロロ-6,7-ジメトキシキノズリン(2f)の製造

1)

【0398】

【化106】



【0399】4,5-ジメトキシアントラニル酸メチルエステル(51.85g、264mmol)にホルムアミド(264ml)を加え、170℃で10時間反応させた。冷却後水を加え、生成する沈殿物を濾過し、残渣を水で洗浄し、6,7-ジメトキシキノズリン-4-オン(34.52g、63%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 12.04 (br s, 1H).

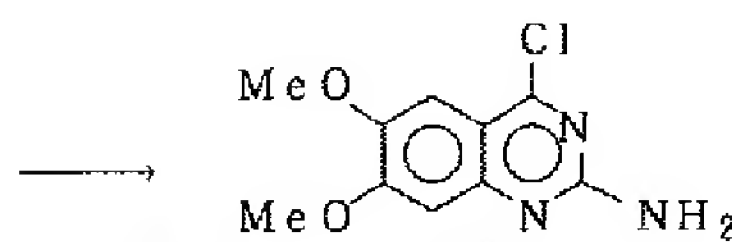
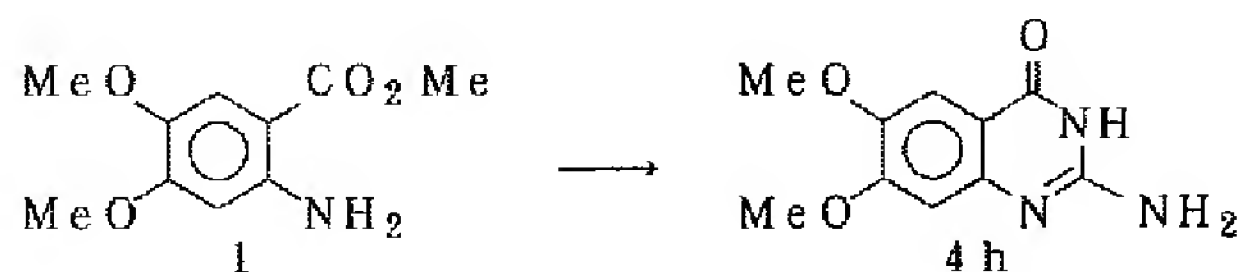
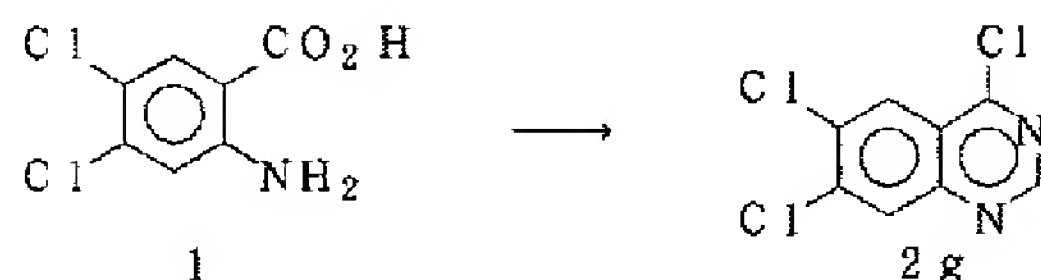
【0400】2) 6,7-ジメトキシキナゾリン-4-オン (34.5g、167mmol) にトルエン (340ml) および POCl_3 (56.44g、368mmol) を加え3時間還流させた。減圧下、溶媒を留去し氷水を加えた後、 K_2CO_3 を水層がアルカリ性になるまで加えクロロホルム (500ml \times 2) で抽出した。抽出液を濃縮し、残渣をエーテルで懸洗し標題化合物 (31.09g、83%) を得た。

2f: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 4.07 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.87 (s, 1H).

合成例20 4,6,7-トリクロロキナゾリン (2g) の製造

【0401】

【化107】



【0404】1) 4,5-ジメトキシアントラニル酸メチル (1) (2.11g、10.0mmol) のメタノール溶液 (20ml) を還流下撹拌しながら $\text{H}_2\text{N-CN}$ (0.40g、9.5mmol) と濃塩酸 (0.1ml) を2時間ごとに加え、計10回加えた。濃塩酸 (1.0ml) を加え、約30分間撹拌した後、氷冷した。生成物を濾別し、冷水 (10ml)、メタノール (10ml)、 Et_2O (10ml) で洗浄、減圧下乾燥し、2-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-オン (4h) (1.92g、86%) を得た。

【0405】4h: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 250MHz) δ ppm: 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.99 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.38 (br s, 2H), 12.70 (br s, 1H).

2) 上記で得た化合物4h (1.916g、8.62mmol)

【0402】文献記載の方法 (Synth. Commun. 1992, 22, 3067-3074) と同様な方法で4,5-ジクロロアントラニル酸 (1) を製造した (収率85%)。1 (2g、11.7mmol) とホルムアミド (5ml) を200℃で12時間加熱還流した。反応液を水で希釈し生じた結晶を濾取し、減圧下乾燥し、結晶 (3.7g) を得た。これをトルエン (20ml) 混液としオキシ塩化リン (2.2ml、23.6mmol) を加え、4時間加熱還流した。減圧下、反応液を濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。不溶物をセライトを用いて濾去した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、4,6,7-トリクロロキナゾリン (2g) (683mg、25%) を得た。

2g: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 250MHz) δ ppm: 8.50 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

合成例21 2-アミノ-4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (2h) の製造

【0403】

【化108】

1) 4,5-ジメトキシアントラニル酸メチル (1) (2.11g、10.0mmol) のメタノール溶液 (20ml) を還流下撹拌しながら $\text{H}_2\text{N-CN}$ (0.40g、9.5mmol) と濃塩酸 (0.1ml) を2時間ごとに加え、計10回加えた。濃塩酸 (1.0ml) を加え、約30分間撹拌した後、氷冷した。生成物を濾別し、冷水 (10ml)、メタノール (10ml)、 Et_2O (10ml) で洗浄、減圧下乾燥し、2-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-オン (4h) (1.92g、86%) を得た。

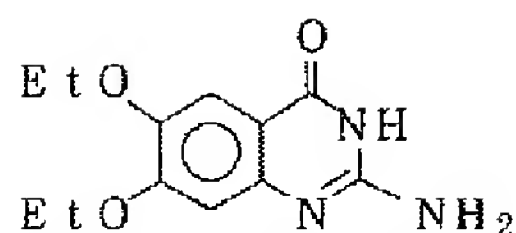
2h: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 3.99 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.06 (br s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.23 (s, 1H).

合成例22 2-アミノ-4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリンの製造

1)

【0406】

【化109】



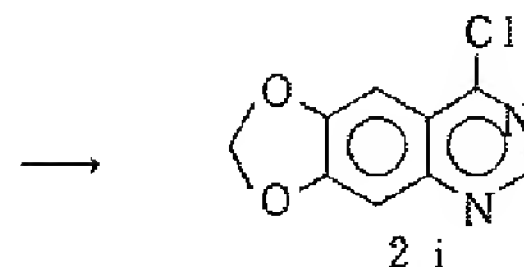
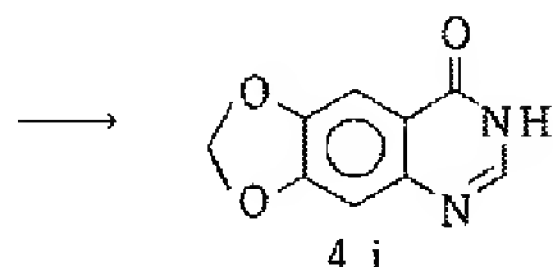
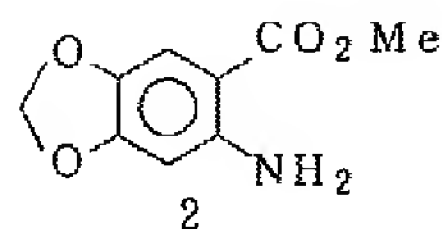
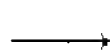
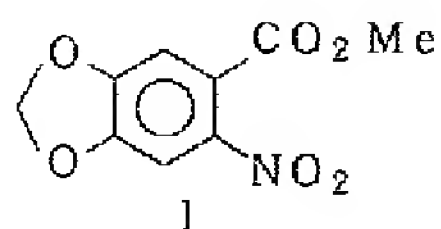
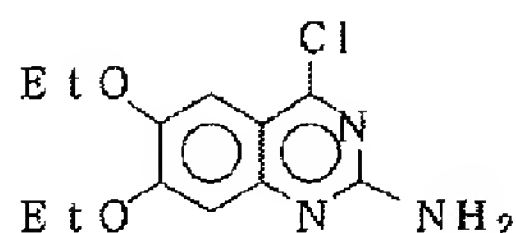
【0407】合成例22と同様な操作で反応を行ない、生成物を濾別し、これを7%アンモニア水に懸濁させ、しばらく攪拌後、濾取、乾燥し、2-アミノ-6,7-ジエトキシキナゾロンを得た(収率88%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 1.34 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.36 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 4.02 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.09 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 6.16 (br s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 11.80 (br s, 1H).

2)

【0408】

【化110】



【0412】Methyl 4,5-methylenedioxy-2-nitrobenzoate (1) (4.5g, 20.0mmol) のMeOH (20ml) -EtOAc (40ml) 溶液に10%パラジウムカーボン (170mg) を加え水素雰囲気下一晩攪拌した。不溶物を濾過し、濾液を濃縮して2 (2.99g、定量的) を得た。

2: ^1H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 3.82 (s, 3H), 5.73 (br s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.25 (s, 1H).

【0413】2を合成例19と同様な操作を行ない6,7-メチレンジオキシキナゾリン-4-オン (4i) (67%) および4-クロロ-6,7-メチレンジオキシキナゾリン (2i) (16%) を得た。

4i: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250MHz) δ ppm: 6.20 (s, 2H), 7.12 (s, 1

【0409】2-アミノ-6,7-ジエトキシキナゾロン (5.55g, 22.25mmol)、N,N'-ジメチルアニリン (7ml)、POCl₃ (7.3ml, 78.3mmol) をトルエン (100ml) に溶解し、2時間還流させた。反応液を濃縮後、残渣に氷水、NaHCO₃ 水溶液を加えEtOAcで抽出 (200ml × 4) し、抽出液を飽和NaHCO₃ 水溶液で洗浄 (300ml) した。抽出液を乾燥、濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的とする4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン (370mg, 6.2%) を得た。

【0410】 ^1H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 3.99 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.10 (br s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.23 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75MHz) δ ppm: 56.1, 56.3, 103.6, 104.6, 113.4, 147.9, 151.0, 157.2, 158.3, 160.2

合成例23 4-クロロ-6,7-メチレンジオキシキナゾリン (2i) の製造

【0411】

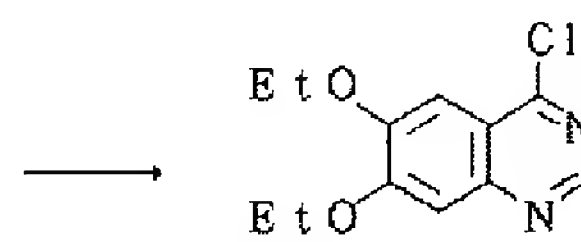
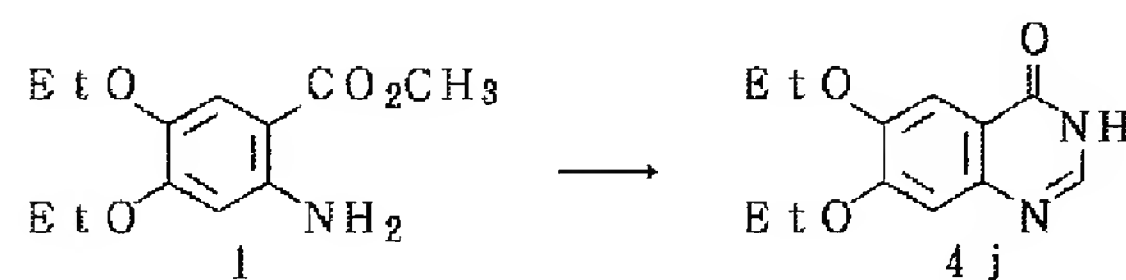
【化111】

H), 7.41 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 12.20 (br s, 1H).

合成例24 4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン3の合成

【0414】

【化112】



【0415】目的物4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン (2j) は上に示す様に出発物質アントラニル

酸メチルエステル体1から2段階の反応で合成した。

1) 6, 7-ジエトキシキナゾリン-4-オン (4j) の合成

アントラニル酸メチルエステル体1 (138g、0.59mol) にホルムアミド (763ml) を加え還流した。3.5時間後氷水 (1.1リットル) を加えて氷浴中で1時間攪拌した後、濾過して得られる残渣を氷水 (1リットル) で洗浄した後、トルエン (350ml×2) を加え残渣に含まれる水を共沸留去した。減圧乾燥後6, 7-ジエトキシキナゾリン-4-オン (118g、87%) を得た。

【0416】 6, 7-ジエトキシキナゾリン-4-オン (4j) :

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.38 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.39 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 4.13 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.17 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 12.03 (s, 1H) .

【0417】 2) 目的物4-クロロ-6, 7-ジエトキシキナゾリン (2k) の合成

6, 7-ジエトキシキナゾリン-4-オン (4j) (206.47g、0.881mol) をトルエン (1.4リットル) に懸濁させ、オキシ塩化リン (167ml) を室温下で滴下してトルエン (0.1リットル) を加え

た後、還流した。2時間後、過剰のオキシ塩化リンとトルエンを減圧留去し、残渣に氷水 (1リットル) を氷浴中でゆっくり加えた後、クロロホルム (2リットル) で抽出した。この抽出液を10% Na_2CO_3 水溶液 (1リットル×2)、飽和食塩水 (1リットル×2) で洗浄、乾燥 (MgSO_4)、濃縮し粗結晶 (247g) を得た。

【0418】 得られた粗結晶のクロロホルム溶液 (600ml) に活性炭 (5g) を加え30分間室温で攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒、クロロホルム-メタノール系) と懸洗 (溶媒: Hex-Et₂O系) により精製して目的物4-クロロ-6, 7-ジエトキシキナゾリン (2j) (168.49g、76%) を得た。

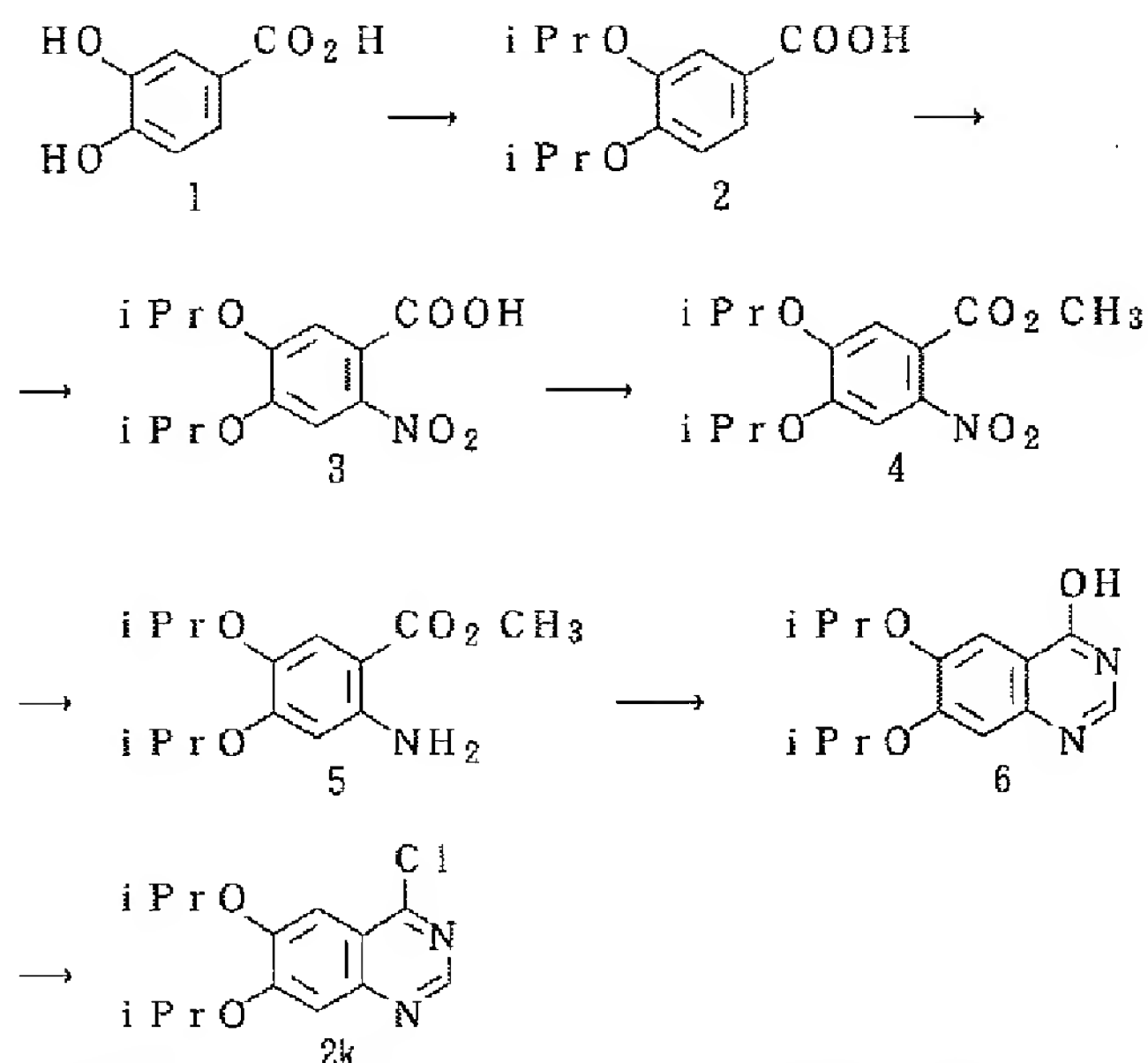
4-クロロ-6, 7-ジエトキシキナゾリン (2j) :

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.57 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.58 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 4.28 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.29 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.84 (s, 1H) .

合成例25 4-クロロ-6, 7-ジイソプロポキシキナゾリン (2k) の合成

【0419】

【化113】



【0420】 上に示す様に出発物質3, 4-ジヒドロキシ安息香酸 (1) から6工程で目的物を合成した。以下に各々の工程の合成例を示す。

1) 3, 4-ジイソプロポキシ安息香酸 (2) の合成
3, 4-ジヒドロキシ安息香酸1 (10.9g、71mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (48ml) に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (142ml、282mmol)

1) を加えた中に0℃下でヨウ化イソプロピル (30g、177mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (48ml) を20分間で滴下した後、還流した。

【0421】 4日後、反応溶媒中のテトラヒドロフランを減圧留去した後、ノルマルヘキサン (300ml) で洗浄した。得られる水層に濃塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチル (600ml) で抽出、飽和食塩水で洗

浄、乾燥 (MgSO_4)、濃縮の後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒、クロロホルム-メタノール系) で精製し目的物 2 (2.9 g、17%) を得た。

3, 4-ジイソプロポキシ安息香酸 2

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.36 (d, $J=6.1$ Hz, 12H), 4.51 (dq, $J=6.1, 6.1$ Hz, 1H), 4.62 (dq, $J=6.1, 6.1$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.5$, 1H), 7.65 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1H)。

【0422】2) 4, 5-ジイソプロポキシ-2-ニトロ安息香酸 (3) の合成

3, 4-ジイソプロポキシ安息香酸 (2) (2.4 g、10.0 mmol) のジクロロメタン (50 ml) 溶液中に $-55 \sim 65^\circ\text{C}$ の温度内で、発煙硝酸 (1 ml) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に無水硫酸第二スズ (1.4 ml) のジクロロメタン溶液 (20 ml) を 15 分間で同時に滴下した。30 分後、氷水 (100 ml) をゆっくり加え、ジクロロメタン (300 ml) で抽出し飽和食塩水 (100 ml) で洗浄、乾燥 (MgSO_4)、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒クロロホルム-メタノール系) で精製し目的物 3 (2.42 g、80%) を得た。

4, 5-ジイソプロポキシ-2-ニトロ安息香酸 3

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ ppm: 1.28–1.33 (m, 12H), 4.68–4.76 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.57 (s, 1H)。

【0423】3) 4, 5-ジイソプロポキシ-2-ニトロ安息香酸メチルエステル (4) の合成

4, 5-ジイソプロポキシ-2-ニトロ安息香酸 (2.4 g、8.4 mmol) にメタノール (10 ml) とジエチルエーテル (40 ml) を加え、室温下でジメチルアミノピリジン (51.3 mg、5 mmol%) とジシクロヘキシルカルボジイミド (1.91 g、9.2 mmol) を加え攪拌した。5 時間後、セライト濾過をして、ジエチルエーテルで洗い込んだ後、母液を 10% Na_2CO_3 水溶液 (40 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒、クロロホルム-メタノール系) で精製し目的物 4 (1.74 g、69%) を得た。

【0424】4, 5-ジイソプロポキシ-2-ニトロ安息香酸メチルエステル (4)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.36–1.44 (m, 12H), 3.90 (s, 3H), 4.59 (dt, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.63 (dt, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.08 (s,

1H), 7.46 (s, 1H)。

【0425】4) 3, 4-ジイソプロポキシアントラニル酸メチルエステル (5) の合成

4, 5-ジイソプロポキシ-2-ニトロ安息香酸メチルエステル (4) (1.32 g, 4.4 mmol) のメタノール溶液 (40 ml) を窒素置換した後、パラジウム炭素 (60 mg) を加え、水素に置換して室温で激しく攪拌した。7 時間後、セライト濾過をおこない、メタノールで洗い込んだ後、濾液を濃縮し目的物 5 (1.18 g、99%) を得た。

【0426】3, 4-ジイソプロポキシアントラニル酸メチルエステル (5)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.28 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 1.36 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 3.83 (s, 3H), 6.13 (s, 1H), 7.42 (s, 1H)。

5) 6, 7-ジイソプロポキシキナゾリン-4-オン (6) の合成

4, 5-ジイソプロポキシアントラニル酸メチルエステル (5) (1.4 g、5.2 mmol) にホルムアミド (10 ml) を加えて還流した。2 時間後、氷水 (30 ml) を加え、濾過して得られる残渣を氷水で洗い乾燥して目的物 6 (876 mg、64%) を得た。

【0427】6, 7-ジイソプロポキシキナゾリン-4-オン (6)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ ppm: 1.30 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.33 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 4.59 (dt, $J=6.3, 6.3$ Hz, 1H), 4.76 (dt, $J=6.3, 6.3$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 12.02 (s, 1H)。

6) 4-クロロ-6, 7-ジイソプロポキシキナゾリン (2k) の合成

6, 7-ジイソプロポキシキナゾリン-4-オン 6 (876 mg、3.34 mmol) のトルエン (30 ml) 液中にオキシ塩化リン (7 ml) を室温下に加えた後、還流した。2 時間後、濃縮後、10% Na_2CO_3 水溶液を加えクロロホルムで抽出し飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4)、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒、ノルマルヘキサン-酢酸エチル) で精製して目的物 2k (577 mg、61%) を得た。

【0428】4-クロロ-6, 7-ジイソプロポキシキナゾリン (2k)

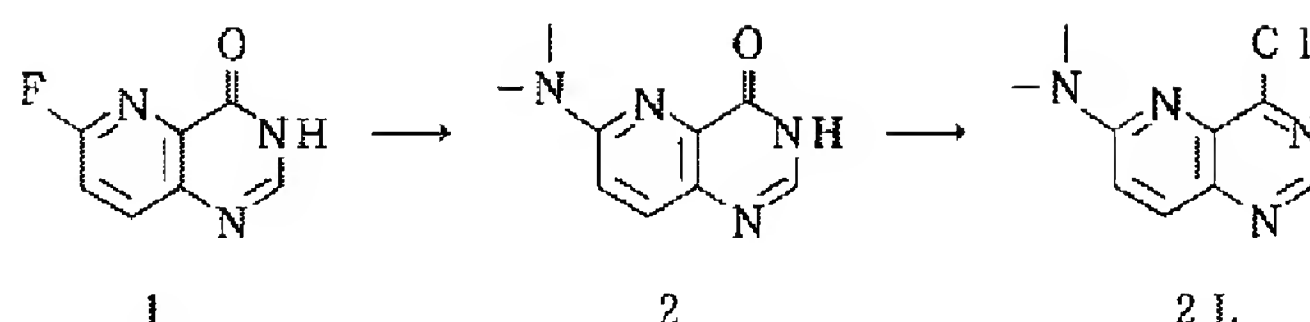
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.46 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 1.48 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 4.72 (dt, $J=6.1, 6.1$ Hz, 1H), 4.76 (dt, $J=6.1, 6.1$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H),

7. 44 (s, 1H), 8. 83 (s, 1H).

【0430】

【0429】合成例26 4-クロロ-6-ジメチルアミノピリド〔3, 2-d〕ピリミジン2Lの合成

【化114】



【0431】目的物4-クロロ-6-ジメチルアミノピリド〔3, 2-d〕ピリミジン(3)は上に示す様に出発物質6-フルオロピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-オン(1)から2段階で合成した。

(1) 6-ジメチルアミノピリド〔3, 2-d〕ピリミジン(2)の合成

W. A. Dennyらの方法に従い(J. Med. Chem. 1996, 39, 1823-1835)製造した6-フルオロピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-オン(1)(540mg、3.27mmol)に50%ジメチルアミノ水溶液(7ml)、エタノール(50ml)を加えて封管して100℃で撹拌した。

【0432】4時間後室温に戻し一晩放置した後、濃縮して2(527mg)を得た。

6-ジメチルアミノピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-オン(2)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 3.13 (s, 6H), 7.19 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H).

【0433】(2) 4-クロロ-6-ジメチルアミノピリド〔3, 2-d〕ピリミジン(2L)の合成

6-ジメチルアミノピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-オン(2)(360mg、2.04mmol)にオキシ塩化リン(15ml)を加えて還流した。30分後過剰のオキシ塩化リンを減圧留去し、氷浴下でゆっくり氷水(100ml)を加えた。EtOAc(200ml)で抽出して、洗浄(飽和食塩水)乾燥(Na_2SO_4)、濃縮して目的物2L(203mg、51%)を得た。

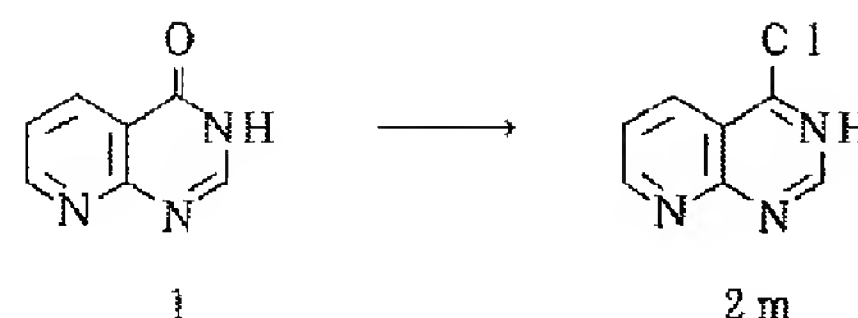
4-クロロ-6-ジメチルアミノピリド〔3, 2-d〕ピリミジン(2L)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 3.25 (s, 6H), 7.62 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

合成例27 4-クロロピリド〔2, 3-d〕ピリミジン(2m)の合成

【0434】

【化115】



【0435】R. K. Robins, G. H. Hitchingsの方法に従い(J. Am. Chem. Soc., 77, 2256 (1995))目的物2mを合成した。

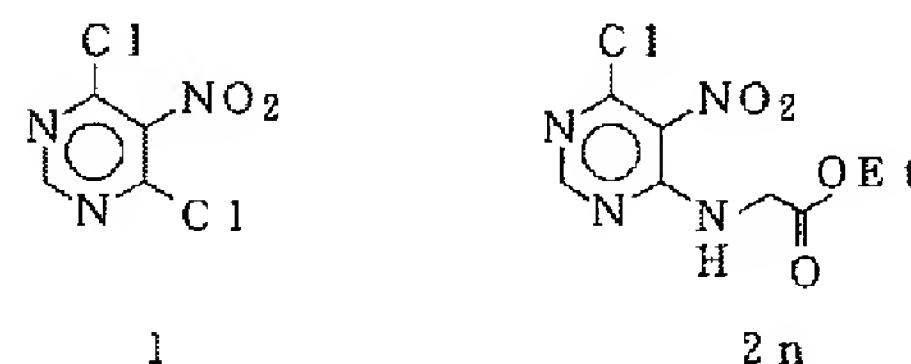
4-クロロピリド〔2, 3-d〕ピリミジン(2m)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 7.92 (dd, $J=8.3, 4.3$ Hz, 1H), 8.75 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.38 (dd, $J=4.3, 1.7$ Hz, 1H).

合成例28 エチル 4-クロロ-5-アミノ-6-ピリミジルアミノアセテート(2n)の合成

【0436】

【化116】



【0437】W. R. Boonらの方法に従い(J. Chem. Soc. 96 (1951))目的物エチル 4-クロロ-5-アミノ-6-ピリミジルアミノアセテート(2n)を合成した。

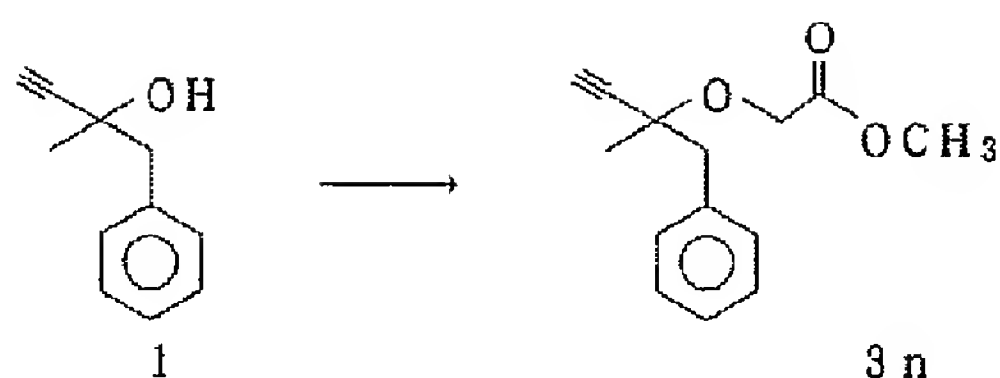
エチル 4-クロロ-5-アミノ-6-ピリミジルアミノアセテート(2n)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 1.19 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.82 (t, $J=7.1$ Hz, 1H).

合成例29 アセチレン体3nの合成

【0438】

【化117】



【0439】60%NaH (1.4g、34.4mmol)をTHFで洗浄し、THF (10ml)の懸濁液とした中に1 (1.38g、8.61mmol)のTHF溶液 (10ml)を室温下で滴下した。10分間攪拌の後、ブromo酢酸 (1.79g、12.9mmol)のTHF溶液 (10ml)を室温下で滴下した。更にTHF (15ml)を加えて懸濁状態のまま攪拌した。2日後、H₂O (60ml)を加えてEt₂O (30ml)で洗浄した後、水層を希硫酸でpH2とし、EtOAc 100mlで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)濃縮し、2のカルボン酸体の粗結晶 (2.04g)を得た。

【0440】得られた粗結晶 (640mg)のメタノール溶液 (8ml)中にトリメチルシリルジアゾメタン、10%ヘキサン溶液 (14ml)を滴下した。これを濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (eluent:Hex/EtOAc=10/1)で精製し、目的物3n (505mg、80%)を得た。

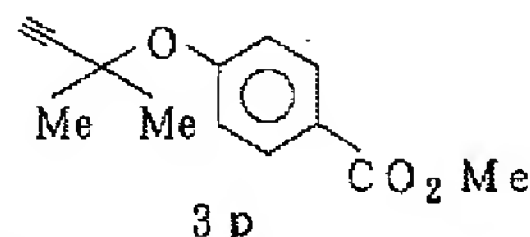
アセチレン体3n;

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.42 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.97 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.10 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.24 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.29 (d, J=10.8Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 5H).

合成例30 アセチレン化合物3pの製造

【0441】

【化118】



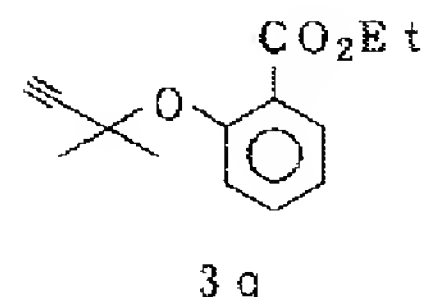
【0442】Methyl 4-hydroxybenzoate (2.10g、13.8mmol)のCH₃CN溶液 (30ml)を氷冷下攪拌し、DBV (2.7ml、17.9mmol)、CuCl₂·2H₂O (2.5mg、0.014mmol)を加え次いで3-Chloro-3-methyl-1-butyne (1.84g、17.9mmol)のCH₃CN溶液 (8ml)を20分以上かけて滴下した。室温まで昇温し、一晩放置した後、CuCl₂·2H₂O (6mg)および3-Chloro-3-methyl-1-butyne (0.5ml)を加え室温で1.5時間攪拌し

た。反応液を濃縮し、残渣を1N HCl水溶液 (30ml)とトルエン (50ml)に分配し、有機層を1N HCl水溶液 (30ml×2)、10%Na₂CO₃水溶液 (30ml×2)、飽和食塩水 (30ml)で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)後、減圧下溶媒を留去し、目的とするアセチレン3p (2.93g、定量的)を得た。

3p: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.69 (s, 6H), 2.62 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 7.24 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.9Hz, 2H).
合成例31 アセチレン化合物3qの製造

【0443】

【化119】



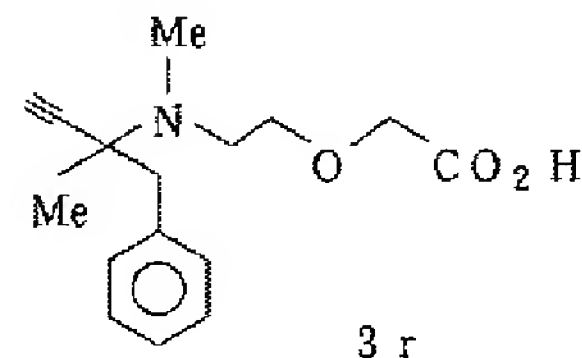
【0444】出発物質としてサリチル酸エチルを用い上記合成例と同様な操作を行なった。粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:EtOAc=1:0→6/1)で精製し目的とするアセチレン3q (1.95g、72%)を得た。

3q: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.39 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.68 (s, 6H), 2.57 (s, 1H), 4.35 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.09 (dd, J=1.1, 7.6Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.58 (dd, J=1.1, 8.3Hz, 1H), 7.75 (dd, J=1.8, 7.7Hz, 1H).

合成例32 アミノアセチレン3rの製造

【0445】

【化120】



【0446】NaH (435mg、10.9mmol、60% in mineral oil)を乾燥ヘキサンで洗浄し、DMF (5ml)を加え氷浴上攪拌した。合成例14で製造したアミノアセチレン3h (591mg、2.72mmol)のTHF溶液 (2ml)を加えた後、BrCH₂CO₂H (567mg、4.08mmol)を滴下し一晩室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去し、10%クエン酸水溶液に反応液をあけた。生成物をCH₂Cl₂ (20ml×2)で抽出し、抽出液を乾燥

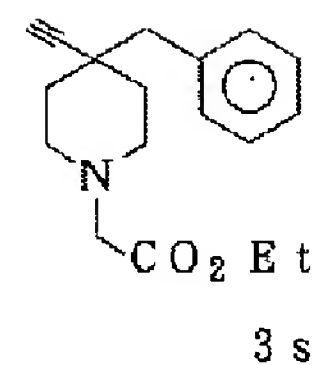
(Na_2SO_4)、濃縮すると目的物3rのDMF溶液(79wt%)が得られた(210mg、換算収率22%)。

【0447】3r: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.41 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.93 (d, $J=12.7\text{ Hz}$, 1H), 2.92–3.18 (m, 2H), 3.27 (d, $J=12.7\text{ Hz}$, 1H), 3.81 (m, 2H), 4.14 (2d, $J=17.5\text{ Hz}$, 2H), 7.27–7.40 (m, 5H).

合成例33 アセチレン3sの製造

【0448】

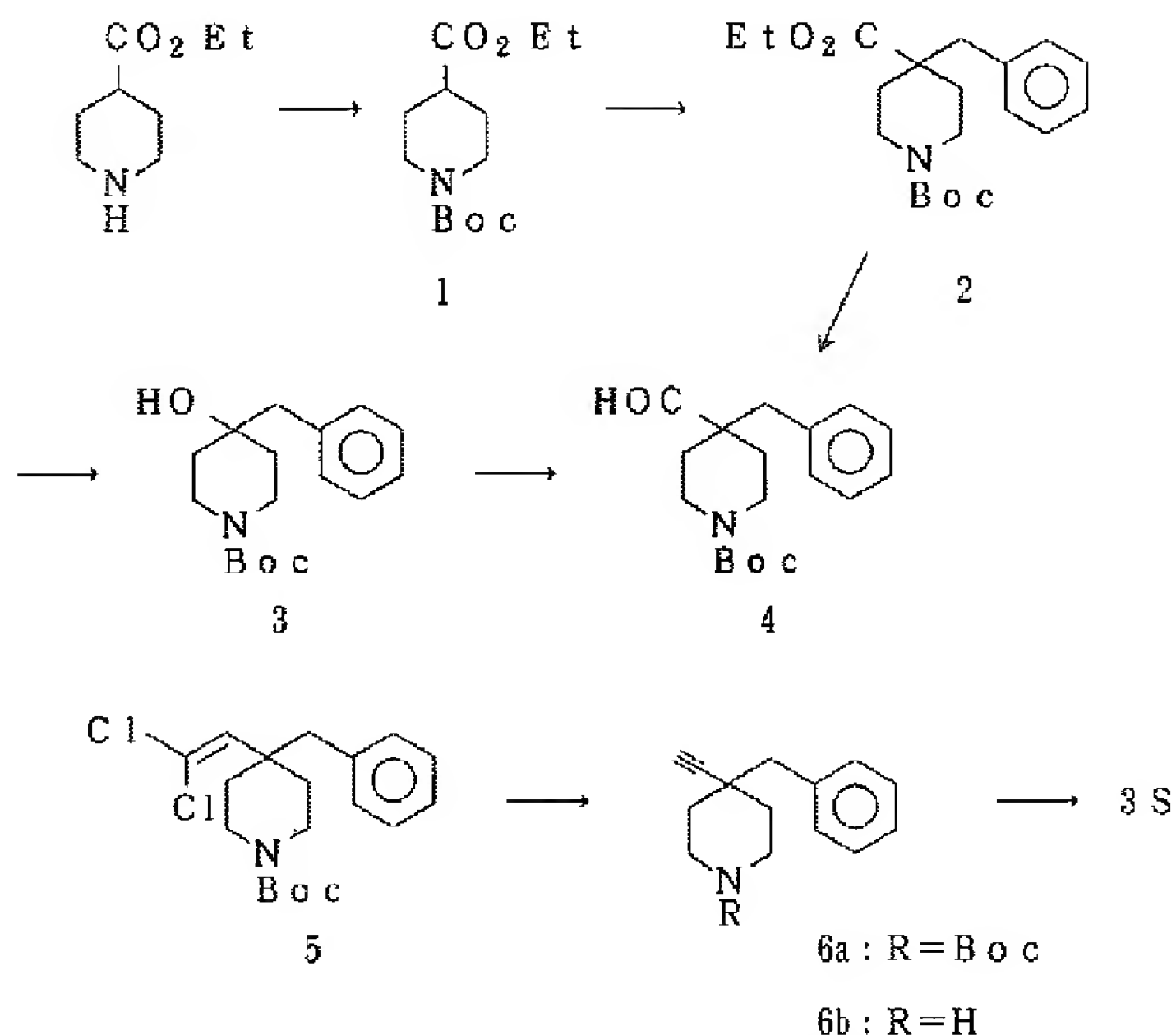
【化121】



【0449】下記スキームに従い製造した。

【0450】

【化122】



【0451】1) Ethyl 4-piperidinecarboxylate (4.45g、28.3mmol) および Et_3N (4.7ml、34.0mmol) の THF 溶液 (50ml) を氷浴上撹拌し、($t\text{-BuOCO}$) $_2\text{O}$ (6.80g、31.1mmol) および DMAP (73mg) を加え、室温で一晩放置した。反応液を濃縮し、水 (50ml) および EtOAc (100ml) を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1N塩酸水溶液、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮し目的物1を薄茶色油状物として得た (7.22g、99%)。

【0452】1: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.26 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.52–1.70 (m, 2H), 1.80–1.95 (m, 2H), 2.43 (tt, $J=3.9, 11.0\text{ Hz}$, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.01 (br d, $J=12.8\text{ Hz}$, 2H), 4.14 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H).

2) 上記1の THF 溶液 (40ml) を -65°C に冷却

し、1Mの Lithium bis(trimethylsilyl) amide THF 溶液 (14.7ml、14.7mmol) を滴下した。40分後、ベンジルブロミド (1.67ml、14.1mmol) を滴下し、 -65°C で30分撹拌後、ゆっくりと室温まで昇温した。反応液を 0°C に冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液を加え反応を停止させ、濃縮した。残渣を水 (40ml) – EtOAc (40ml) に分配し、水層を EtOAc (30ml) で抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: $\text{EtOAc}=9:1$) で精製し2を得た (4.23g、91%)。

【0453】2: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.18 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.32–1.65 (m, 4H), 2.09 (br d, $J=12.7\text{ Hz}$, 2H), 2.70–2.90 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 3.80–4.00 (m, 2H), 4.10 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 7.00–7.10 (m, 2H), 7.18–7.30 (m, 3H).

3) 2のトルエン溶液(20ml)を-65℃に冷却し、1.1MのDIBALトルエン溶液(8.0ml、8.77mmol)を滴下した。5分後希塩酸を加え、室温でしばらく攪拌した。有機層を乾燥($\text{Na}_2\text{S O}_4$)濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製するとアルデヒド4(381mg、17%)およびアルコール3(306mg、14%)が生成物として得られた。

【0454】4: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.44(s, 9H), 1.40-1.66(m, 4H), 1.93(br d, $J=13.7\text{Hz}$, 2H), 2.78(s, 2H), 2.85(br t, $J=12.7\text{Hz}$, 2H), 3.87(br d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 7.02-7.10(m, 2H), 7.18-7.35(m, 3H), 9.57(s, 1H)。

3: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.46(s, 9H), 1.40-1.50(m, 4H), 2.72(s, 2H), 3.33-3.58(m, 4H), 3.40(s, 2H), 7.12-7.32(m, 5H)。

【0455】4) アルコール3(306mg、1.4mmol)、NaBr(430mg、4.2mmol)および4-Hydroxy-2, 2', 6, 6'-tetramethylpiperidine-N-oxide(25mg)のジクロロメタン(6ml)-飽和 NaHCO_3 水溶液(10ml)の混合溶液を氷浴上攪拌し、これに5%NaOCl水溶液(2ml)を滴下した。10分後EtOH(0.5ml)を加えた後、有機層を分離し、水層をジクロロメタン(10ml)で抽出した。抽出液を MgSO_4 上で乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、アルデヒド2を得た(287mg、68%)。

【0456】5) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CCl}_3$ (J. Am. Chem. Soc., 1947, 69, 1002)(766mg、3.0mmol)のTHF(4ml)- Et_2O (6ml)溶液を-100℃に冷却し、1.61Mのn-BuLiヘキサン溶液(1.8ml、2.9mmol)を滴下した。これにアルデヒド2(378mg、1.25mmol)のTHF(2.5ml)- Et_2O (2.5ml)溶液を滴下し、反応混合物を5時間かけて室温まで昇温した後、15分間還流させた。反応混合物を-30℃に冷却し、 NH_4Cl 水溶液を加え、EtOAc(20ml×2)で抽出した。抽出液を乾燥(Na_2SO_4)濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジクロロ体5を得た(414mg、48%)。

5: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.45(s, 9H), 1.22-1.52(m, 2H), 1.98(br d, $J=12.4\text{Hz}$, 2

H), 1.75-1.93(m, 2H), 2.83(s, 2H), 3.82-4.00(m, 2H), 5.59(s, 1H), 7.07-7.17(m, 2H), 7.20-7.35(m, 3H)。

【0457】6) 氷冷下、5(394mg、1.1mmol)のTHF溶液(10ml)に1.6Mのn-BuLiヘキサン溶液(1.52ml、2.43mmol)を滴下し、ゆっくりと室温まで昇温した。反応混合物に NH_4Cl 水溶液を加え反応を停止し、生成物をヘキサン-EtOAc混合液で抽出した。抽出液を乾燥(Na_2SO_4)濃縮し、6aを得た。6aをEtOAc(0.5ml)に溶解し、氷冷下4N HCl/EtOAc溶液(2ml)を加え、10分間攪拌した。室温でさらに1時間攪拌後、 Et_2O (4ml)を加え生成する沈殿物を濾取し、6b·HClを白色粉末結晶として得た(210mg、81%)。

6b·HCl: ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ ppm: 1.70-1.95(m, 4H), 2.81(s, 2H), 2.86(s, 1H), 3.00-3.20(m, 2H), 3.22-3.35(m, 2H), 7.27(m, 5H), 9.12(br s, 1H), 9.30(br s, 1H)。

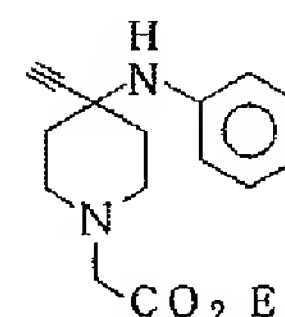
【0458】7) 6b·HCl(203mg、0.86mmol)、 K_2CO_3 (178mg、1.29mmol)、 $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (114 μl 、1.03mmol)のトルエン混合溶液(5ml)を室温で2時間攪拌した。 K_2CO_3 (178mg)を加え、一晚室温に放置した後、不溶物を濾別した。濾液を濃縮し、残渣に NaHCO_3 飽和水溶液(10ml)およびEtOAc(10ml)を加えた。有機層を乾燥(Na_2SO_4)濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的とするアセチレン3sを油状物質として得た(130mg、53%)。

3s: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.26(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.78(m, 4H), 2.24(s, 1H), 2.51(2dt, $J=3.5, 11.3\text{Hz}$, 2H), 2.76(s, 2H), 2.81(m, 2H), 3.21(s, 2H), 4.18(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.16-7.32(m, 5H)。

合成例34 アセチレン化合物3tの製造

【0459】

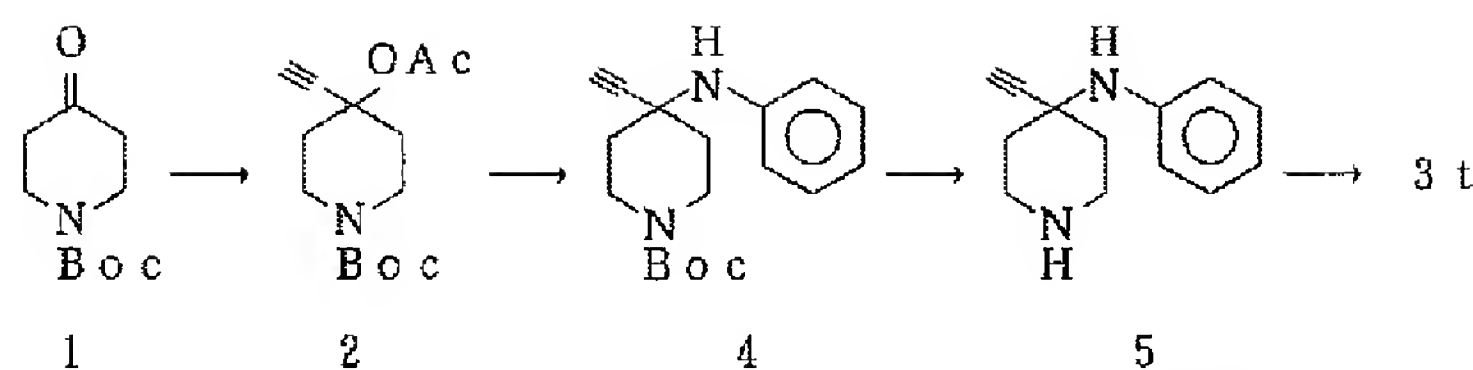
【化123】



【0460】下記スキームに従い製造した。

【0461】

【化124】



【0462】1) 出発物質としてN-(t-Butoxycarbonyl)-4-piperidone

(1) を用い合成例7、8と同様な操作で2 (定量的) および4を粗精製物として得た。

2: ^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.46 (s, 9H), 1.93 (2ddd, $J=3.9, 9.4, 13.2$ Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.15–2.25 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 3.34 (2ddd, $J=3.6, 9.7, 13.5$ Hz, 2H), 3.72 (m, 2H).

【0463】2) 粗精製である4 (1.08g) の Et_2O 溶液 (1ml) を氷浴上攪拌し、4N HCl/EtOAc 溶液 (4ml) を滴下した。室温でしばらく攪拌した後、生成物5を濾取した。この粗精製物 (890mg)、 $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (0.61ml, 5.5mmol) および K_2CO_3 (2.2g, 15.9mmol) をトルエン (10ml) に懸濁させ、70~80℃で4時間攪拌した。反応混合物を放冷後、水 (40ml)、EtOAc (40ml) を加え、有機層を分離した。水層を EtOAc (15ml) で抽出し、抽出液を乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 4 :

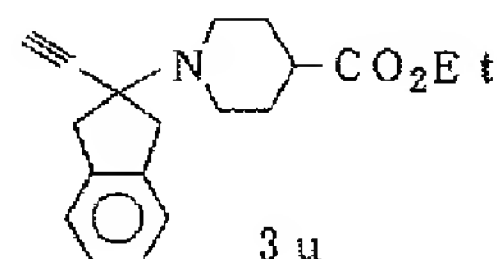
1→1:1) で精製し、目的物であるアセチレン3tを得た (460mg, 1からの収率37%)。

【0464】3t: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.93 (2ddd, $J=3.7, 10.6, 13.5$ Hz, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.66 (2ddd, $J=2.6, 10.5$ Hz, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 4.19 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.18 (m, 2H).

合成例35 アセチレン3u

【0465】

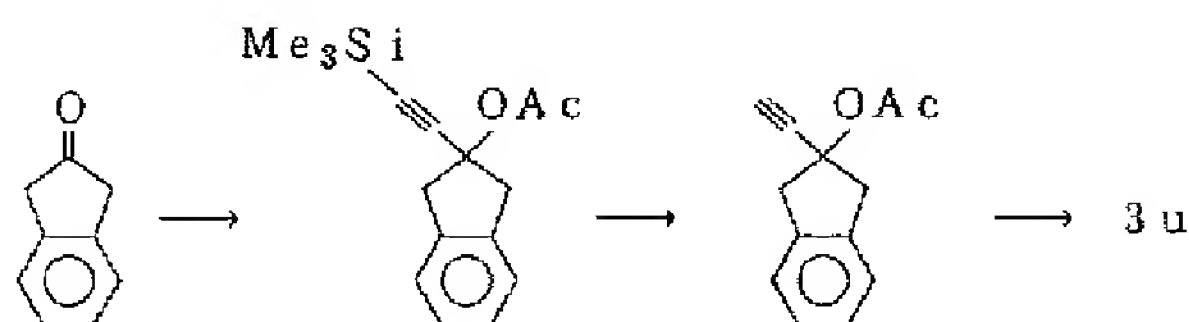
【化125】



【0466】下記スキームに従い製造した。

【0467】

【化126】



【0468】1) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (10.12g, 27.2mmol) を減圧下140℃で4時間攪拌しながら乾燥した。これに室温でTHF (70ml) を加え、1時間攪拌した。一方、トリメチルシリルアセチレン (3.84ml, 27.2mmol) のTHF溶液 (20ml) をドライアイス-EtOH浴で冷却し、1.6Mのn-BuLiヘキサン溶液 (16.9ml, 27.0mmol) を滴下し、ゆっくりと室温まで昇温した。この溶液を上記の方法で調製し、-65℃に冷却した CeCl_3 THF懸濁液に滴下し、30分間攪拌した。この懸濁液にインダノン (3.30g, 25.0mmol) のTHF溶液 (9ml) を滴下し、1時間攪拌後、無水酢酸 (3.1ml, 32.4mmol) を加えた。反応液をゆっくりと室温まで昇温し、一晚放置した

後、 NH_4Cl 水溶液を加え濃縮した。生成物を EtOAc で抽出し、抽出液を飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を短いシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 4/1) に付し、2を含む油状物質を得た。これを THF (20ml) に溶解し、1M n-Bu₄NF THF溶液 (1ml, 1.0mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、生成物を EtOAc (50ml) で抽出した。抽出液を乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 15:1→9:1) で精製し、4を結晶性固体として得た (1.71g, 34%)。

【0469】4: ^1H NMR (CDCl_3 , 300M

Hz) δ ppm: 2.02 (s, 3H), 2.57 (s, 1H), 3.56 (2d, $J=17.5$ Hz, 2H), 3.58 (2d, $J=17.5$ Hz, 2H), 7.21 (s, 4H).

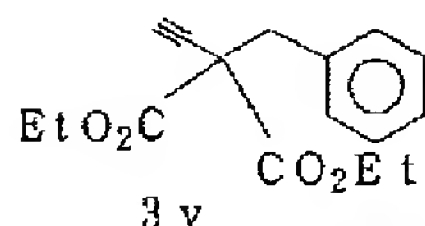
2) 出発物質として4とEthyl 4-piperidinecarboxylateを用い合成例8と同様な操作を行ない目的物3uを白色粉末結晶として得た(収率20%)。

3u: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.72–1.90 (m, 3H), 1.94–2.02 (m, 2H), 2.16 (s, 1H), 2.28–2.48 (m, 3H), 2.93 (m, 2H), 3.15 (d, $J=14.7$ Hz, 2H), 3.27 (d, $J=14.7$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.10–7.25 (m, 4H).

合成例36 アセチレン3v

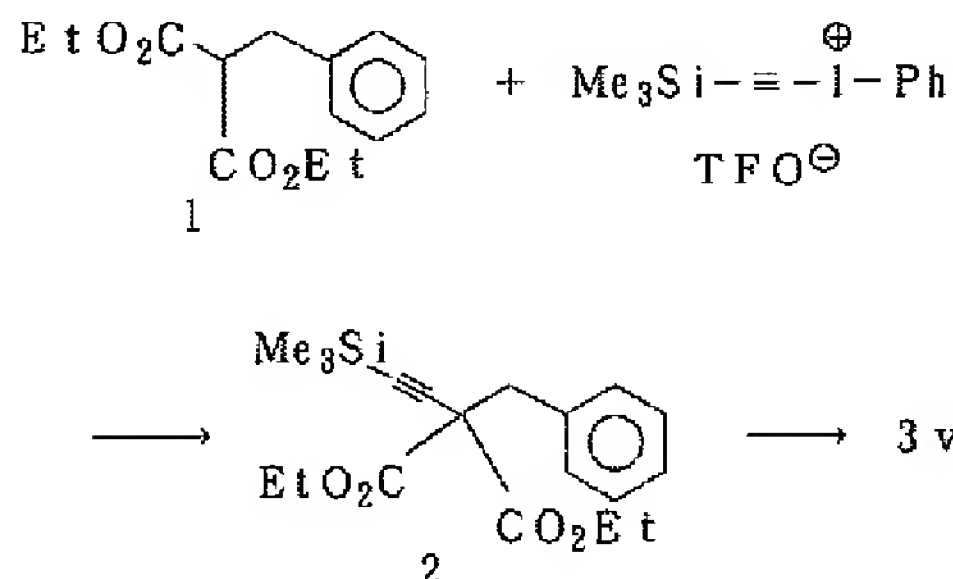
【0470】

【化127】



【0471】下記スキームに従い製造した。

【化128】



1) Diethyl Benzylmalonate (1.00g、4.0mmol)のTHF溶液(40ml)に $t\text{-BuOK}$ (494mg、4.4mmol)を加え室温で30分間攪拌後、氷-メタノール浴で冷却した。[(Trimethylsilyl)ethynyl]phenyliodoniumTriflate (J. Org. Chem. 1991, 56, 3912の方法に従い製造)(1.80g、4.0mmol)のTHF溶液(20ml)を加え室温で3時間攪拌した。水- CH_2Cl_2 で分配し、有機層を乾燥(Na_2SO_4)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、Diethyl benzyl[(trimethylsilyl)ethynyl]malonate (2)を得た。

【0472】2: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.16 (s, 9H), 1.23

(t, $J=7.1$ Hz, 6H), 3.38 (s, 2H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 7.12–7.36 (m, 5H).

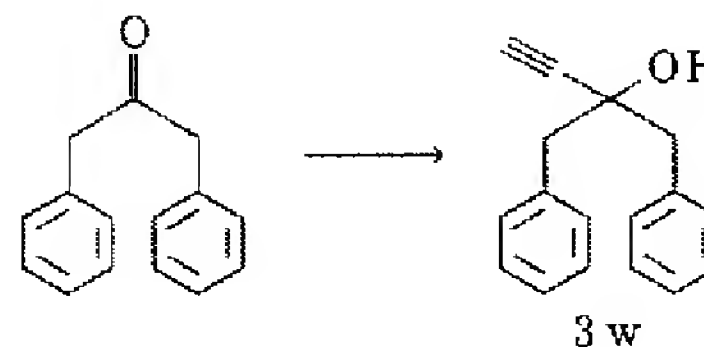
2) 上記2を含水THF(10ml)に溶解し、1Mの $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ THF溶液(0.1ml、0.1mmol)を加え室温で1時間攪拌した。EtOAc(30ml)と飽和 NH_4Cl 水溶液(30ml)を加え、有機層を分離、乾燥(Na_2SO_4)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的とする3vを得た(390mg、1より収率32%)。

3v: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 2.52 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 4.23 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 7.16–7.34 (m, 5H).

合成例37

【0473】

【化129】



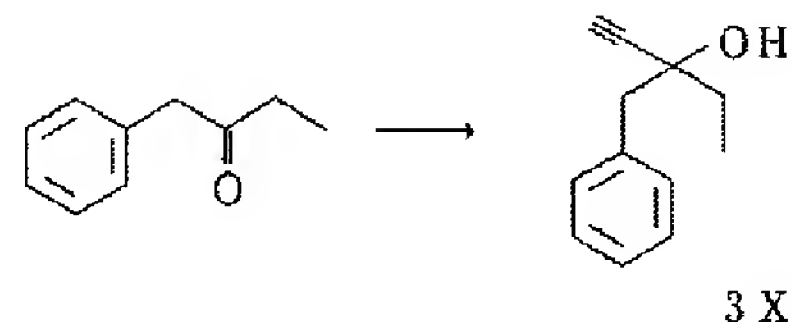
【0474】ジベンジルケトン(2.1g、10mmol)に0.5MエチルマグネシウムクロリドTHF溶液(24ml、12mmol)を加え、攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、目的物3w(2.28g、9.7mmol、97%)を得た。

3w: ^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 2.49 (s, 1H), 3.02 (s, 4H), 7.27–7.38 (m, 10H).

合成例38

【0475】

【化130】



【0476】1-フェニル-2-ブタノン(2.96g、20mmol)のTHF(3ml)溶液を0.5MエチルマグネシウムクロリドTHF溶液(60ml、30mmol)に滴下した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

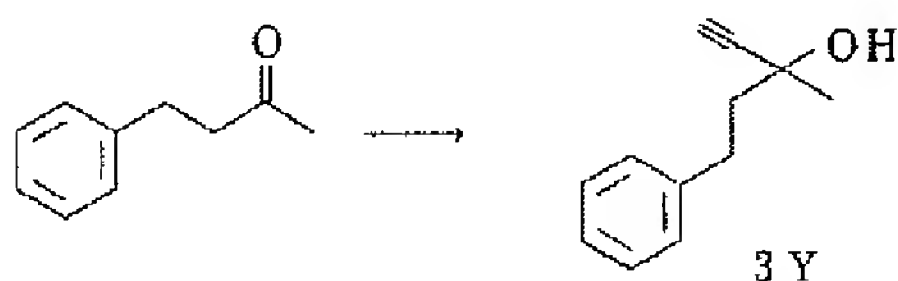
【0477】目的物3x (3.18g、18.3mmol、91%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.11 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.74 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.88 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.00 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 7.25–7.50 (m, 5H).

合成例39

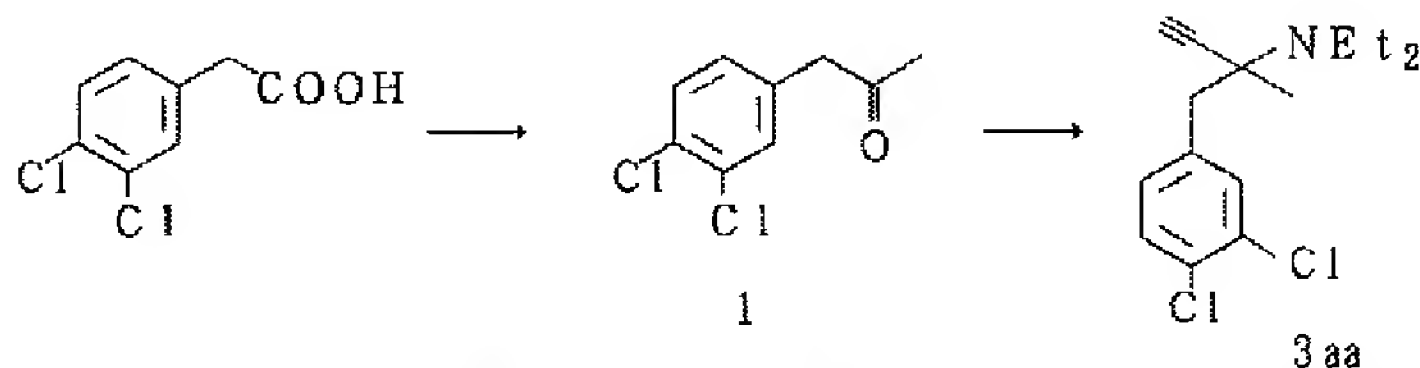
【0478】

【化131】



【0479】ベンジルアセトン (7.4g、50mmol) のTHF (20ml) 溶液を0.5MエチルマグネシウムクロライドTHF溶液 (110ml、55mmol) に滴下した。反応液に1N HClを注ぎ、有機層を酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、プロパルジールアルコール3Y (8.8g、0.05mol定量的)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.55 (s, 3H), 1.94–2.03 (m, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.83–2.90 (m, 2H), 7.16–7.32 (m, 5H).

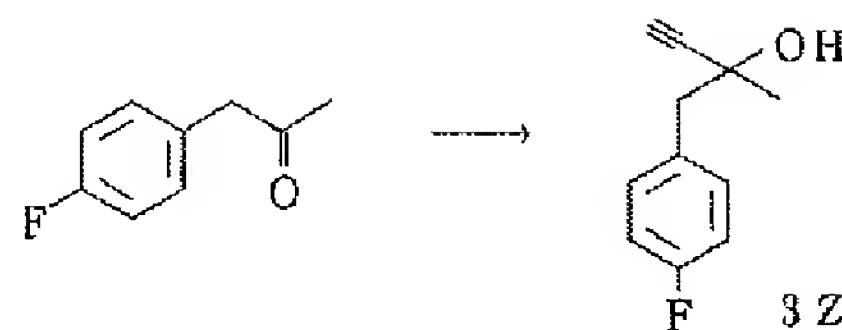


【0483】1) 3,4-ジクロロフェニル酢酸 (20.0g、97.5mmol) の1,2-ジクロロエタン (100ml) 溶液にチオニルクロリド (11.8g、99.2mmol) とDMF一滴を加え、3時間加熱還流したのち減圧下濃縮し油状物質23.3gを得た。金属マグネシウム (2.56g、107mmol)、エタノール (2ml) THF (30ml) 混液に四塩化炭素 (0.2ml) を加えた後、マロン酸ジエチルエステル (16.8g、105mmol) のエタノール (10ml) THF (8ml) 溶液を加えた。次いで先に得た油状物質 (23.3g) のTHF (10ml) 溶液を氷冷下滴下し、室温で2時間攪拌した。これに氷冷下、2N硫酸水溶液 (50ml)、水 (20ml) を加え、攪拌した後、油層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出後、合わせて飽和食塩水で洗浄し減圧下溶媒を留去した。これに酢酸 (24ml)、水 (16ml)、濃硫

合成例40

【0480】

【化132】



【0481】4-フルオロフェニルアセトン (250mg、1.64mmol) のTHF (3ml) 溶液に0.5MエチルマグネシウムクロライドTHF溶液 (3.5ml、1.75mmol) を加えた。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、プロパルジールアルコール3Zと原料の混合物 (215mg、NMR比3:1、57%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.54 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.89 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 2.98 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 6.97–7.06 (m, 2H), 7.26–7.32 (m, 2H).

合成例41

以下の方法で2を合成した。

【0482】

【化133】

酸 (3ml) を加え加熱還流 (115℃~145℃、8時間) した。反応液をエーテルで抽出し、20%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,4-ジクロロフェニルアセトン (1) (15.3g、91mmol、収率94%)を得た。

【0484】2) 3,4-ジクロロフェニルアセトン (1) (1.28g、7.6mmol) に氷冷下、0.5MエチルマグネシウムクロライドTHF溶液 (16ml、8mmol) を滴下し、次いで無水酢酸 (0.82ml、8.6mmol) を滴下した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、減圧下濃縮し油状物質 (1.55g)を得た。上と同様の操作で3,4-ジクロロフェニルアセトン

(7 g、41.8 mmol) から油状物質 8.1 g を得た。

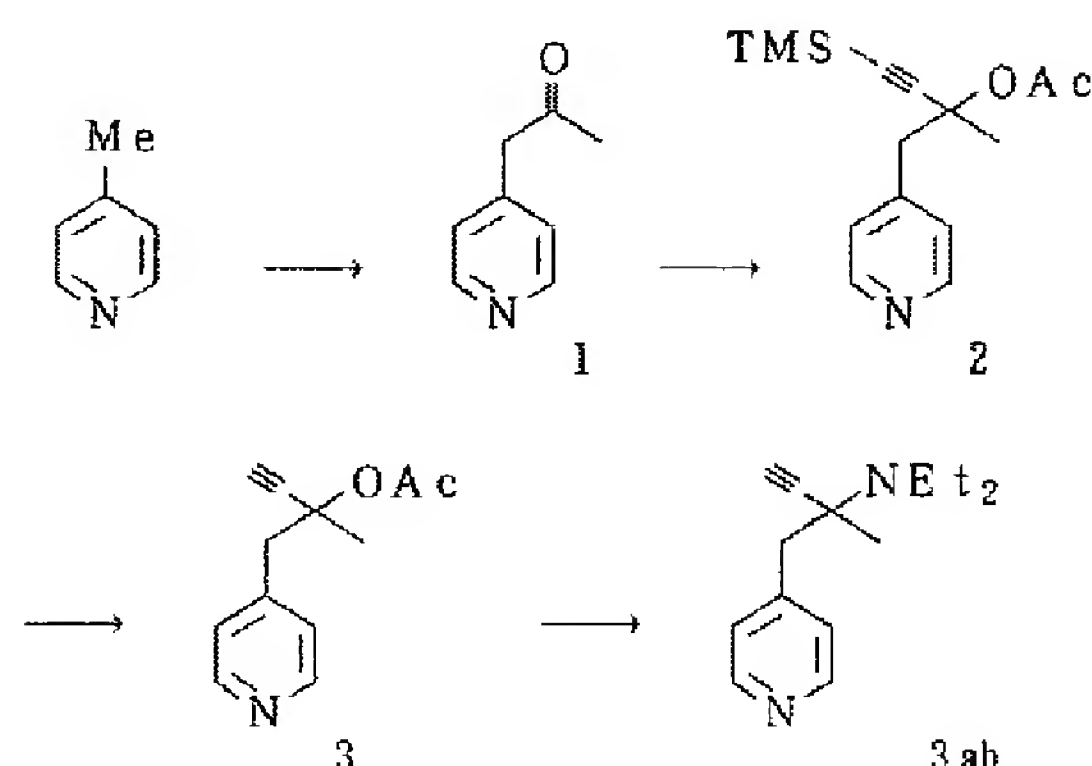
【0485】この油状物質を合わせ、THF (100 ml) に溶解させ、ジエチルアミン (20 ml、193 mmol)、塩化銅 (I) (200 mg、2 mmol) を加え加熱還流した。反応液を酢酸エチルで抽出し、塩化アンモニウム水溶液で洗浄後減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで洗浄し、プロパルジルアミン 3a (1.74 g、6.2 mmol、収率 12%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.11 (t, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.24 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.71–2.79 (m, 5H), 2.98 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8.4$, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=1.8$ Hz, 1H).

合成例 42

【0486】

【化134】



【0487】上記ルートにしたがって、アミノアセチレン (3ab) を合成した。次に示す。

1) J. Org. Chem. 22, 939 (1957), C. Osuch, R. Levine, の記述にしたがって、4-ピリジルアセトン (1) を合成した。すなわち、4-ピコリン (23.9 g、257 mmol) のエーテル (300 ml) 溶液にメチルリチウム (1.5 M in Et_2O , 170 ml、255 mmol) を滴下した。これにメチルアセテート (9.5 g、128 mmol) のエーテル (20 ml) 溶液を滴下し、1 h 加熱還流した。反応液に水を加え、エーテル、酢酸エチルの順に抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=9:1) で分離精製し、4-ピリジルアセトン (1) (2.7 g、20 mmol、15%) を得た。

【0488】1: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 2.22 (s, 3H), 3.73

(s, 2H), 7.13–7.16 (m, 2H), 8.55–8.58 (m, 2H).

2) トリメチルシリルアセチレン (3.65 ml、25.8 mmol) の THF (20 ml) 溶液に $n\text{BuLi}$ (1.66 M in Hexane 15.6 ml、25.9 ml) を -78°C にて滴下した。これを 3 塩化セリウム 7 水和物 (10.38 g、28 mmol) を減圧下 2 時間 140°C で加熱乾燥したものに -78°C にて滴下した。この溶液に 1 (2.69 g、20 mmol) を加え、1 時間攪拌した後、無水酢酸 (2.3 ml、24 mmol) を加えた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt 4:1→1:1) にて分離精製して 2 (0.9 g、3.3 mmol、16%) を得た。

【0489】2: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 0.15 (s, 9H), 1.68 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.06 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.22–7.26 (m, 2H), 8.51–8.55 (m, 2H).

3) 2 (0.9 g、3.3 mmol) の THF (10 ml) 溶液に $n\text{Bu}_4\text{NF}$ (1 M in THF, 0.8 ml, 0.8 mmol) を加え室温で 3.5 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し、3 を含む残渣 (700 mg) を得た。これを精製せずに次の反応に用いた。

【0490】3: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.69 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 3.13 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 7.24–7.26 (m, 2H), 8.53–8.56 (m, 2H).

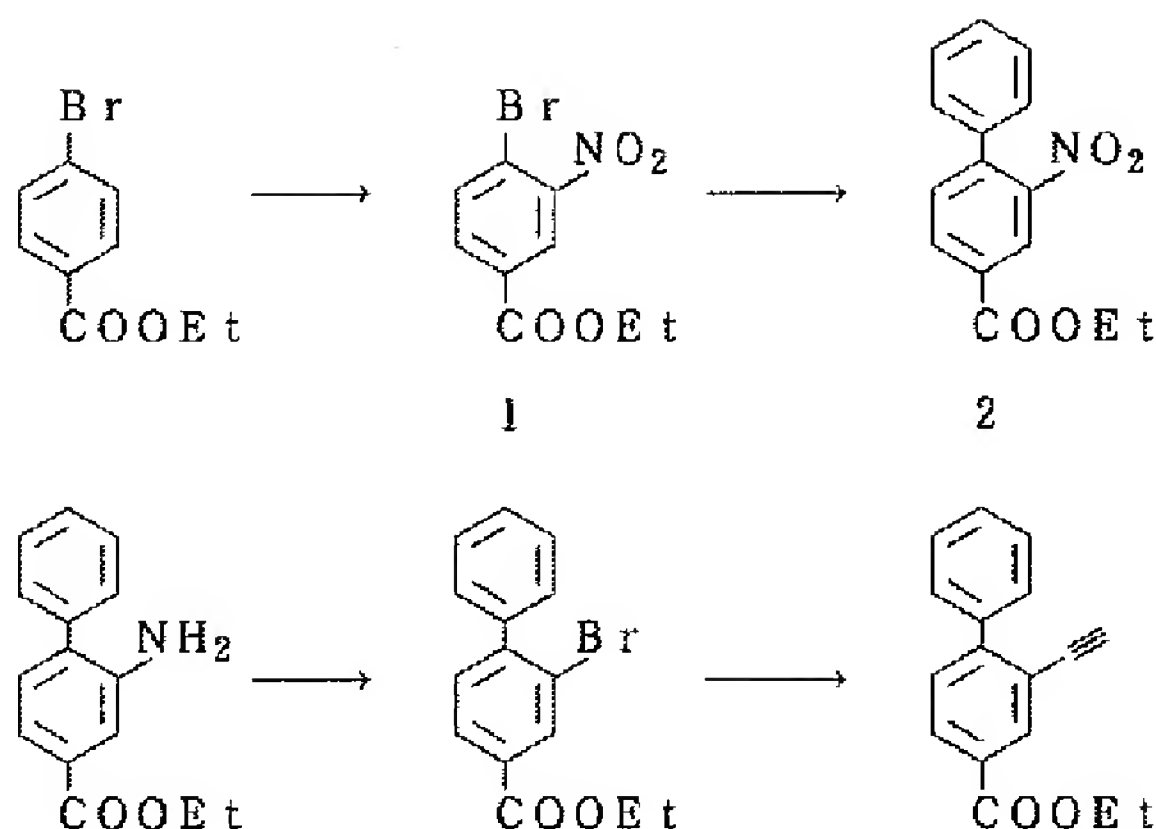
4) 3 を含む油状物質 (700 mg) とジエチルアミン (2.78 ml、27 mmol) の THF (20 ml) 溶液に塩化銅 (I) (15 mg、0.15 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで抽出し、塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 4:1→1:1) で分離精製し、目的物 3ab (101 mg、0.47 mmol、2 より 14%) を得た。

【0491】3ab: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.11 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.74 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.88 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.25–7.50 (m, 5H).

合成例 43

【0492】

【化135】



【0493】上記スキームに従って、3-エチル-4-フェニル安息香酸エチル (3ac) を合成した。以下に示す。

1) 4-ブロモ安息香酸エチル (23 g、100 mmol) を、発煙硝酸 (28 g)、濃硫酸 (37 g) 混液に液温 20℃～31℃に保ちながら加えた。反応液を氷水 (1 リットル) にあけ生じた結晶を濾取し、エタノール懸洗後、濾取した結晶と懸洗後の濾液を減圧下濃縮したものに水を加え濾取した結晶を合わせ、乾燥し、4-ブロモ-3-ニトロ安息香酸エチル (1) (26.8 g、98 mmol、98%) を得た。

【0494】1; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.43 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=8.4$ Hz, 1.9 Hz, 1H), 8.46 (d, $J=1.9$ Hz, 1H)。

2) 1 (5.0 g、18.2 mmol) とフェニルホウ酸 (2.67 g、21.8 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム (II) クロライド (630 mg、0.90 mmol)、トリエチルアミン (7.5 ml、53 mmol) の DMF (50 ml) 溶液を6時間加熱還流した。

【0495】反応液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=4:1) により精製し、3-ニトロ-4-フェニル安息香酸エチル (2) (3.0 g、11 mmol、60%) を得た。

2: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.45 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.31–7.36 (m, 2H), 7.43–7.57 (m, 3H), 7.54 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=8.1$, 7 Hz, 1H), 8.49 (d, $J=1.7$ Hz,

z, 1H)。

【0496】3) 2 (1.0 g、3.7 mmol) の酢酸エチル (10.2 ml)、酢酸 (6.8 ml) 溶液に10%パラジウム-炭素 (0.1 g) を加え、水素雰囲気下4～5気圧で8時間攪拌した。反応液を濾過し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル4:1→2:1) で精製し、3-アミノ-4-フェニル安息香酸エチル (3) (787 mg、326 mmol、88%) を得た。

3: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.40 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.37 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.39–7.45 (m, 7H)。

【0497】4) 3 (787 mg、3.26 mmol) の24%臭化水素酸混液に70%亜硝酸ナトリウム水溶液 (5 ml)、臭化銅 (1.15 g、8 mmol) 48%臭化水素酸 (5 ml) 溶液を加え、60℃で1時間加熱した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 8:1→4:1) で分離精製し、3-ブロモ-4-フェニル安息香酸エチル (4) (541 mg、1.7 mmol、53%) を得た。

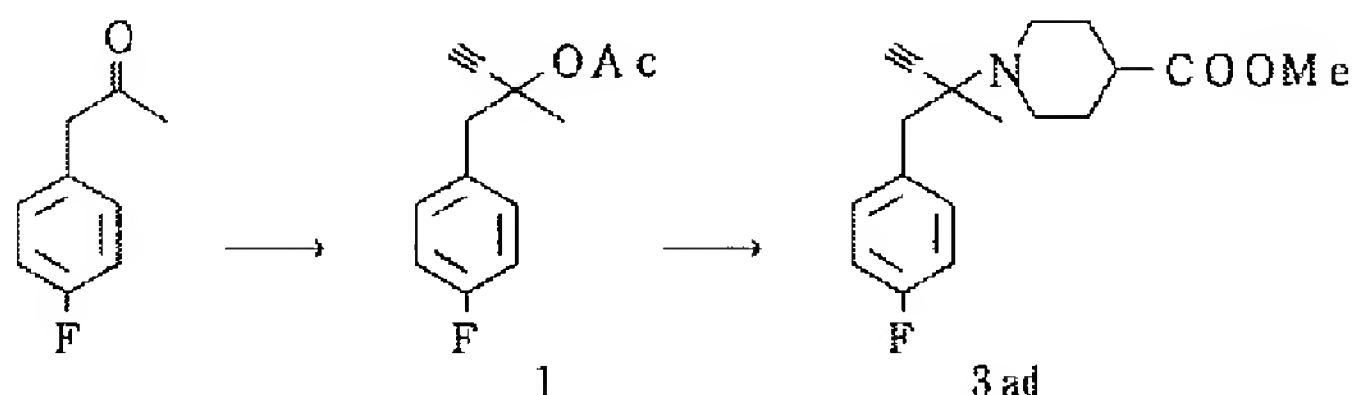
4: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.42 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 4.41 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.38–7.49 (m, 6H), 8.19 (dd, $J=8.1$, 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)。

【0498】5) 4 (430 mg、1.42 mmol)、トリエチルシリルアセチレン (0.4 ml、2.8 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム (II) クロライド (20 mg、0.029 mmol)、トリフェニルホスフィン (10 mg、0.038 mmol)、ヨウ化銅 (I) (10 mg、0.053 mmol)、トリエチルアミン (1.5 ml、10.8 mmol) の DMF (1 ml) 溶液を100℃で1.5時間加熱した。反応液を酢酸エチルで抽出し、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、減圧下溶媒を留去した。これに4 (541 mg、1.77 mmol) を同様の操作を行い、得た残渣を合わせシリカゲルパート (ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル18:1) により高極性物質を除いたカップリング生成物を含む油状物質 (916 mg) を得た。

【0499】これをTHF (10 ml) に溶解させ、1 MテトラノルマルブチルアンモニウムフルオリドTH

F 溶液 (3.1 ml、3.1 mmol) を加え、30 分 攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢 酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト リウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン: 酢酸エチル=40:1) にて精製し、3-エチニル-4- フェニル安息香酸エチル 3ac (173 mg、0.69 mmol、22%) を得た。

3ac: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ



【0501】上記ルートに従って2を合成した。次に示す。

1) エチニルマグネシウム (0.5 M in THF、145 ml、72.5 mmol) に4-フルオロフェニルアセトン (10 g、66 mmol) のTHF (10 ml) 溶液を滴下し、次いで無水酢酸 (7.5 ml、79 mmol) を滴下した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲル (70 g) に通し、(展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル 4:1) 減圧下溶媒を留去した後、残渣をエーテルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、減圧下溶媒を留去し、1 (14.6 g、66 mmol、定量的) を得た。

【0502】1: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.64 (s, 3H), 2.03

(s, 3H), 2.60 (s, 1H), 3.13 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 6.95–7.03 (m, 2H), 7.22–7.29 (m, 2H).

2) アセテート (1) (7.0 g、31.8 mmol) とイソニコチン酸エチル (12.0 g、76.4 mmol) のTHF (70 ml) 溶液に塩化銅 (I) (222 mg、2.2 mmol) を加え、66°Cで2時間、86°Cで10分間加熱した。減圧下溶媒を留去した。残渣をエーテル (100 ml) で抽出し、アンモニア水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を3N塩酸水溶液 (160 ml) で抽出した後、水層に3N水酸化ナトリウム水溶液 (150 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン (300 ml) で抽出した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (silica 50 g、ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製し、目的物 3ad (8.21 g、25.8 mmol、81%) を得た。

ppm: 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.09 (s, 1H), 4.41 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.38–7.50 (m, 4H), 7.59–7.64 (m, 2H), 8.06 (dd, $J=8.1$, 1.8 Hz, 1H), 8.29 (d, $J=1.8$ Hz, 1H).

合成例 44

【0500】

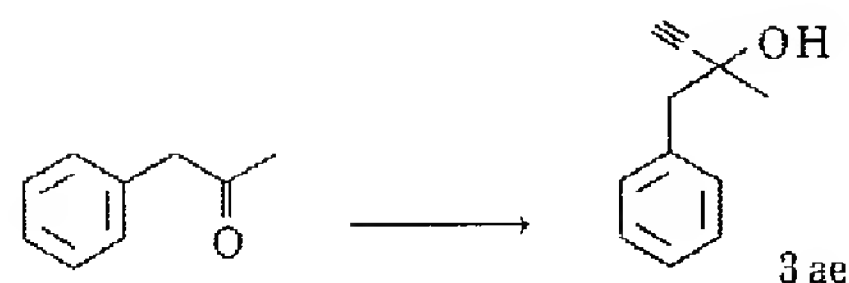
【化136】

【0503】3ad: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.20 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.67–1.88 (m, 2H), 1.89–2.05 (m, 2H), 2.20–2.38 (m, 3H), 2.38 (s, 1H), 2.81 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 2.97–3.19 (m, 1H), 3.02 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.20–3.31 (m, 1H), 4.14 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.90–7.0 (m, 2H), 7.22–7.29 (m, 2H).

合成例 45

【0504】

【化137】



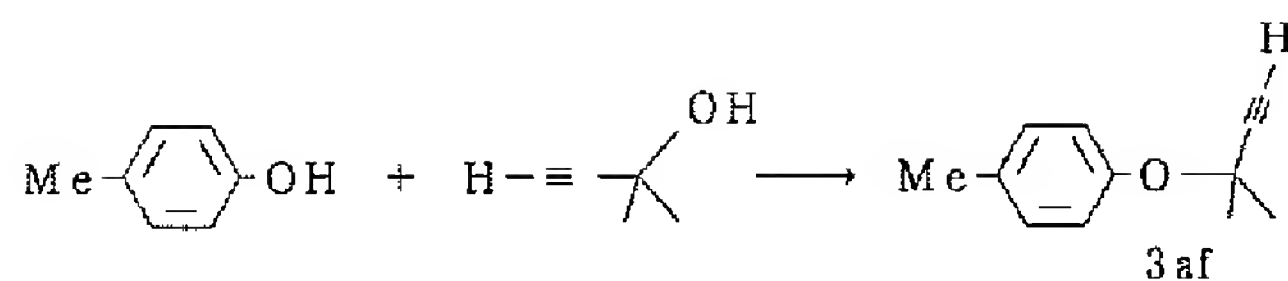
【0505】フェニルアセトン (4 g、29.8 mmol) のTHF (10 ml) 溶液に0.5 MエチニルマグネシウムクロライドTHF溶液 (71 ml、37 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液に、0.5 N塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、プロパルジールアルコール 3ae (4.36 g、27.2 mmol、91%) を得た。

【0506】3ae: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.56 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.93 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.27–7.35 (m, 5H).

合成例 46

【0507】

【化138】



【0508】4-メチルフェノール (1.08 g、10 mmol)、プロパルジールアルコール (840 mg、10 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.62 g、10 mmol) の THF (10 ml) 溶液に氷水溶下かきまぜながらジエチルアゾジカルボキシレート (1.58 ml、10 mmol) を滴下した後、室温で一昼夜放置した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製 (展開液, n-ヘキサン:酢酸エチル 15:1) し、目的とするエーテル体 3af (260 mg、

1.5 mmol、収率 15%) を得た。

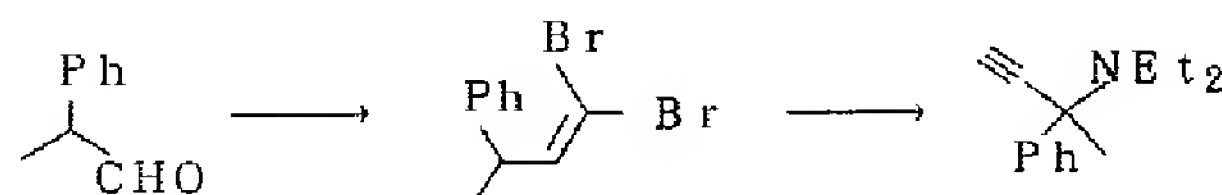
3af: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.62 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 7.05–7.15 (m, 4H).

合成例 47

以下の方法で 3ag を合成した。

【0509】

【化139】



【0510】1) 2-フェニルプロピオンアルデヒド (6.7 g、50 mmol) のジクロロメタン (450 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (52 g、200 mmol)、四臭化炭素 (33.2 g、100 mmol) を 0℃ にて加え攪拌した。反応液を濾過後、減圧下濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、1 (11.2 g、39 mmol、77%) を得た。

2) 1 (11.2 g、39 mmol) に 40% トリトン B メタノール溶液 (73 ml)、ジエチルアミン (55 ml、540 mmol) を加え攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3ag (2.7 g、13.4 mmol、35%) を得た。

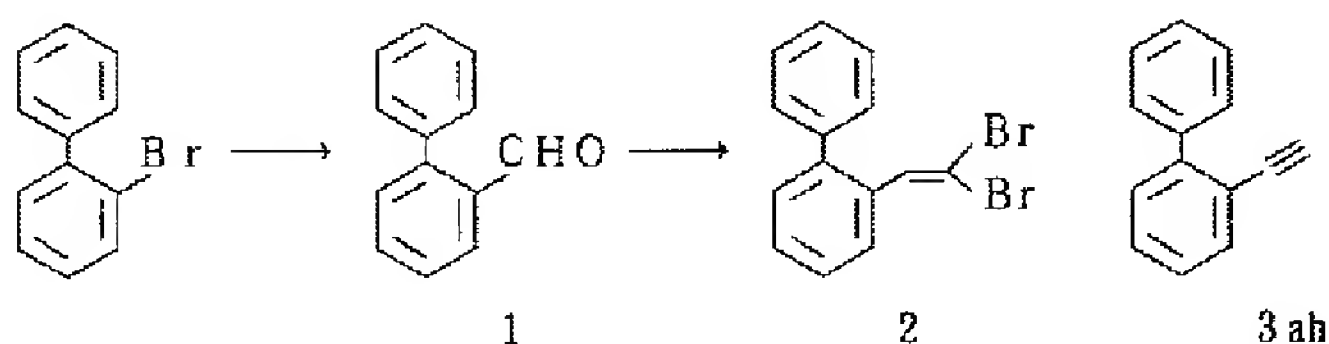
【0511】3ag: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.04 (t, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.58 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.43 (dt, $J=7.2, 13.8$ Hz, 1H), 2.45 (dt, $J=7.2, 13.8$ Hz, 1H), 2.67 (dt, $J=7.2, 13.8$ Hz, 1H), 2.69 (dt, $J=7.2, 13.8$ Hz, 1H), 7.22–7.33 (m, 5H), 7.71–7.74 (m, 1H).

合成例 48

以下の方法で 3ah を合成した。

【0512】

【化140】



【0513】1) 2-ブローモビフェニル (1 g、4.29 mmol) の THF (40 ml) 溶液に 1.7 M ノルマルブチルリチウムヘキサン溶液 (3 ml、5.15 mmol) を -78℃ にて滴下した。30 分攪拌後、ジメチルホルムアミド (0.5 ml、6.45 mmol) を加え室温とした後、塩化アンモニウム水溶液を注いだ。酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で分離精製し 1 (748 mg、4.1 mmol、96%) を得た。
2) 1 (748 mg、4.1 mmol) のジクロロメタン (40 ml) 溶液に 0℃ にてトリフェニルホスフィン

(4.3 g、16.4 mmol)、四臭化炭素 (2.72 g、8.2 mmol) を加え、30 分攪拌した。これにペンタン (160 ml) を加え濾過した濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、2 (1.21 g、3.57 mmol、87%) を得た。

【0514】3) 2 (2.29 g、6.77 mmol) の THF (20 ml) 溶液に -78℃ にて、1.7 M ノルマルブチルリチウムヘキサン溶液 (3.98 ml、6.77 mmol) を加え室温とした。反応液に水を加え、有機層を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) にて精製し、3ah (796 mg、

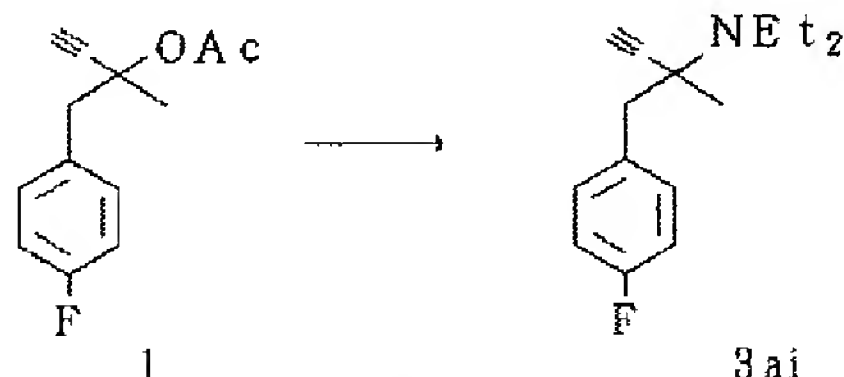
g、4.47 mmol、66%)を得た。

3ah: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 3.03 (s, 1H), 7.30–7.43 (m, 6H), 7.57–7.60 (m, 3H).

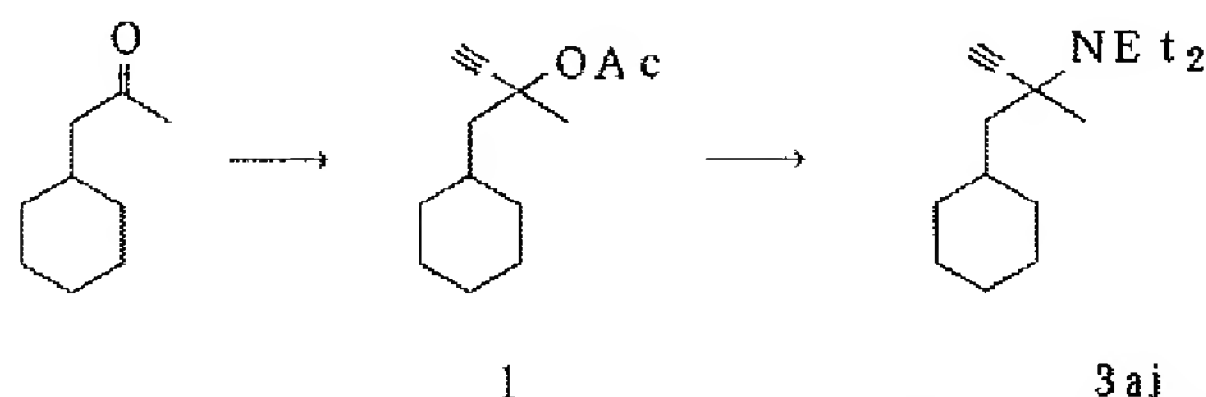
合成例 49

【0515】

【化141】



【0516】アセテート体(1) (1.0 g、4.54 mmol)、ジエチルアミン (1.02 ml、9.86 mmol)、塩化銅(I) (30.7 mg、0.31 mmol)



【0518】1) シクロヘキシルアセトン (2 g、14.3 mmol) の THF 溶液に、0.5 M エチルマグネシウムクロライド THF 溶液 (86 ml、43 mmol) を滴下し、3 時間加熱還流した。反応液に氷冷下無水酢酸 (4.75 ml、50.1 mmol) を加え攪拌した。反応液にエーテルを加え、塩化アンモニウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(ヘキサン: 酢酸エチル = 16:1) にて分離精製し、1 (1.95 g、9.36 mmol、65%) を得た。

【0519】2) 1 (1.95 g、9.36 mmol)、ジエチルアミン (2.1 ml、20.3 mmol)、塩化銅(I) (63 mg、0.64 mmol) の THF (40 ml) 溶液を 30 分加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、エーテルで希釈したのち、希塩酸水溶液で抽出した。水層を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出後、有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) にて分離精製し 3aj (899 mg、4.06 mmol、43%) を得た。

3aj: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.06 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 1.12–1.68 (m, 11H), 1.35 (s, 3H), 1.74–1.78 (m, 1H), 1.88–1.92 (m, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.64 (q, $J=7.1$ Hz, 4H).

合成例 5

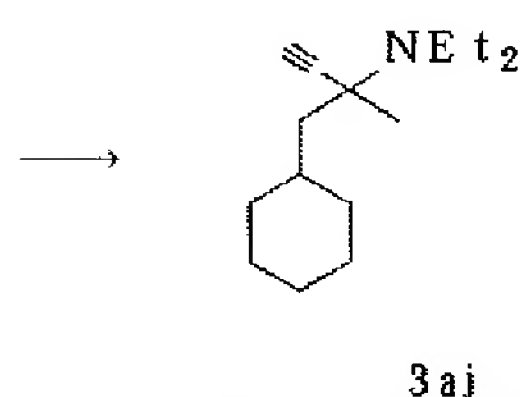
mol) の THF (20 ml) 溶液を 30 分加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、エーテルで希釈したのち希塩酸水溶液で抽出した。水層を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧下濃縮し 3ai (296 mg、1.35 mmol) を得た。

3ai: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.11 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 1.23 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.74 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 2.77 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 3.04 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.80–6.83 (m, 2H), 7.22–7.26 (m, 2H).

合成例 50

【0517】

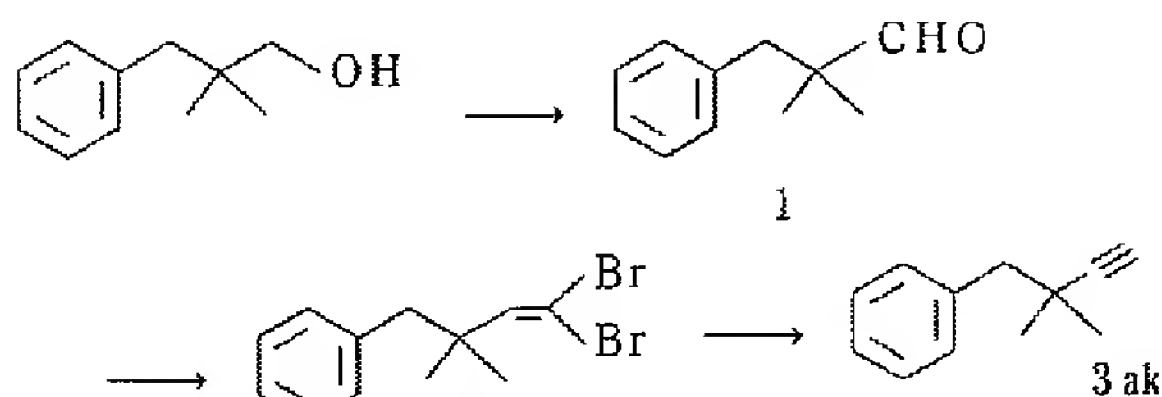
【化142】



以下の方法で 3ak を合成した。

【0520】

【化143】



【0521】1) 2,2-ジメチル-3-フェニル-1-プロパノール (1.64 g、10 mmol) のジクロロメタン (150 ml) 溶液にピリジニウムクロクロメート (3.23 g、15 mmol) を加え攪拌した。反応液をセライトを用い濾過し、濾液を減圧下濃縮し得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し 1 (1.61 g、9.96 mmol、99.6%) を得た。

【0522】2) 2,2-ジメチル-3-フェニル-1-プロパノール (1) (1.94 g、12 mmol) のジクロロメタン (50 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (12.6 g、48 mmol)、四臭化炭素 (8.0 g、24 mmol) を加え攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製し 2 (2.26 g、7.11 mmol、59%) を得た。

【0523】3) (2.26 g、7.11 mmol) の THF (50 ml) 溶液に -78°C にて 1.6 M ノルマルブチルリチウムヘキサン溶液 (9.8 ml、15.6

mmol)を滴下した。反応液を室温とし、水を加え反応を停止し、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で洗浄し、3a k (1.02 g、6.45 mmol、91%)を得た。

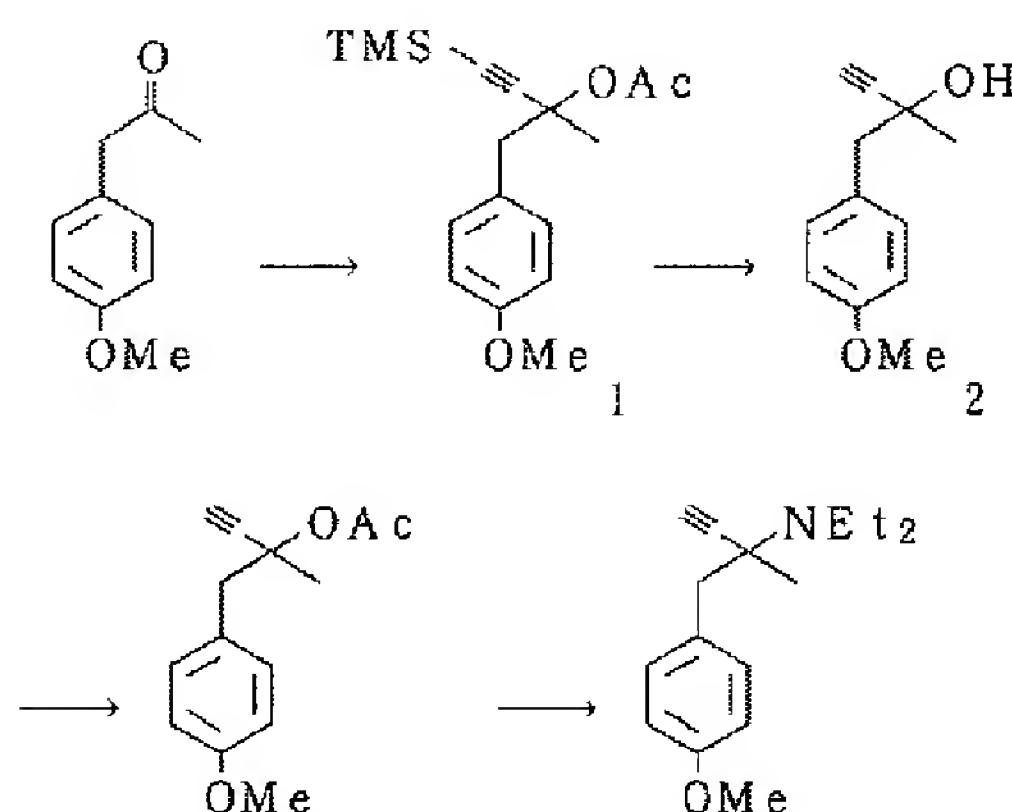
3a k: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.22 (s, 6H), 2.14 (s, 1H), 2.72 (s, 2H), 7.26–7.27 (m, 5H).

合成例52

以下のスキームに従って、4を合成した。

【0524】

【化144】



【0525】1) 4-メトキシフェニルアセトン (3.28 g、20 mmol) を合成例35の2の合成法と同様の方法で反応を行い1 (7.17 g、17.9 mmol、90%)を得た。1 (7.17 g、17.9 mmol) のTHF (100 ml) 溶液に1MテトラノルマルブチルアンモニウムフルオライドTHF溶液 (18 ml、18 mmol) を滴下し攪拌した。反応液に水を加

え、酢酸エチルで抽出後減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、2 (3.71 g、19.5 mmol、98%)を得た。

【0526】2) 2 (3.71 g、19.5 mmol) のTHF (20 ml) 溶液に -78°C にて1MナトリウムヘキサメチルジシラジドTHF溶液 (21.5 ml、21.5 mmol) を滴下し次いで 0°C にて無水酢酸 (2.19 g、21.5 mmol) を加えた。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、3 (2.08 g、8.95 mmol、46%)を得た。

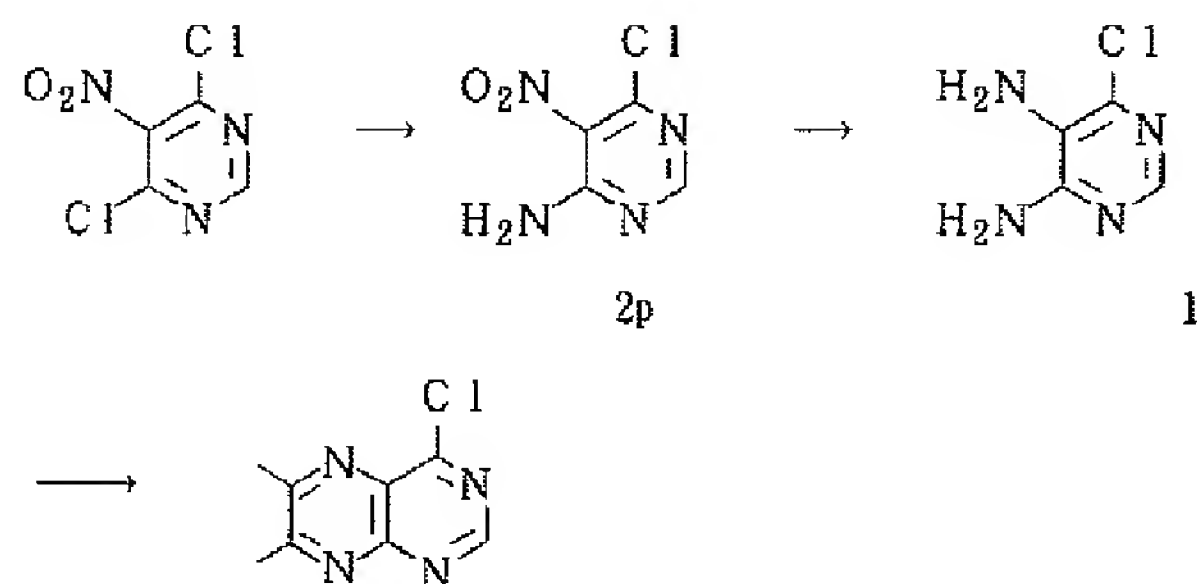
【0527】3) 3 (2.08 g、8.95 mmol) のTHF (10 ml) 溶液にジエチルアミン (2 ml)、塩化銅 (60 mg、0.61 mmol) を加え加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、3a l (559 mg、2.28 mmol、25%)を得た。

3a l: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.20 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 1.24 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 2.70 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 2.77 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.78 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 6.80–6.83 (m, 2H), 7.22–7.26 (m, 2H).

合成例53

【0528】

【化145】



【0529】上記ルートに従ってピリミジン誘導体2p、2qを合成した。

1) 4,6-ジクロロ-5-ニトロピリミジン (9.3 g、48 mmol) をJ. Chem. Soc. 99, (1951)、W. R. Boon, W. C. M. Jones and G. R. Ramageの方法で反応を行い、4-アミノ-6-クロロ-5-ニトロピリミジン (2p) (4.4 g、25 mmol、52%)を得た。

【0530】2) 4-アミノ-6-クロロ-5-ニトロピリミジン2p (5.0 g、28 mmol) をJ. Am. Chem. Soc. 75, 263 (1953)、R. K. Robins, らの方法で反応を行い、4,5-ジアミノ-6-クロロピリミジン (1) (2.5 g、17 mmol、60%)を得た。

3) 4,5-ジアミノ-6-クロロピリミジン (1) (1.9 g、13 mmol) をJ. Am. Chem. S

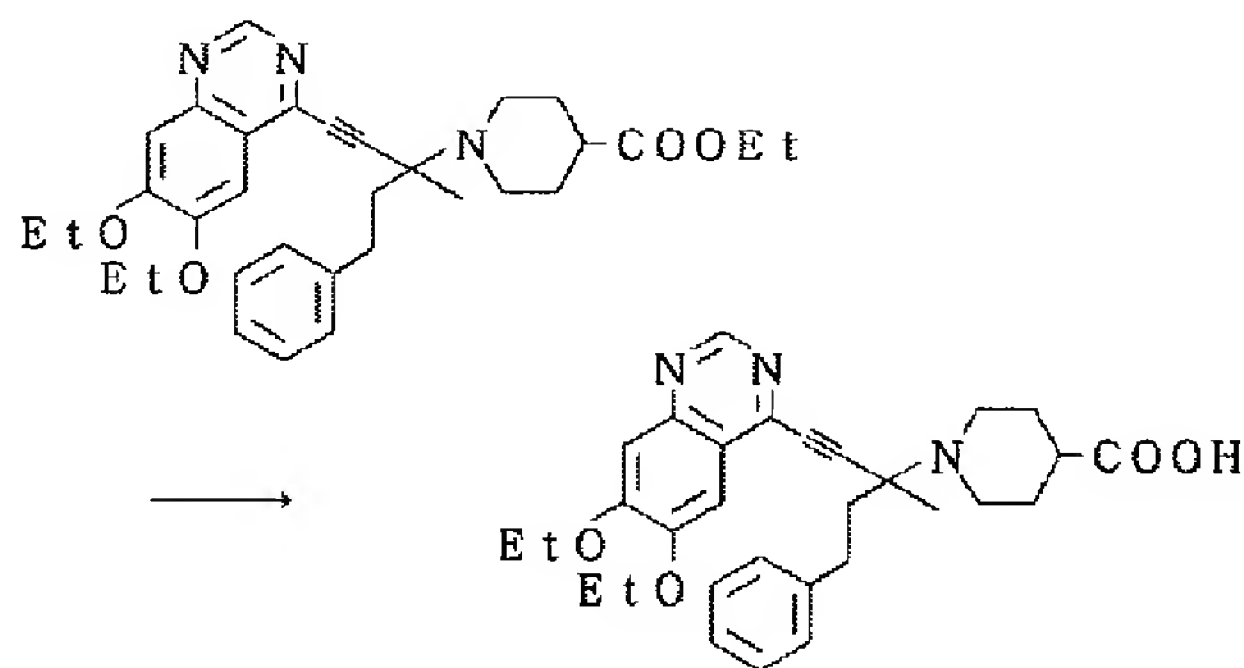
【0539】プロパルジルアミン3am (1.00g、3.2mmol) とクロロキナゾリン2j (835mg、3.2mmol) を実施例7と同様に反応を行い、目的物 (1.37g、2.74mmol、86%) を赤褐色油状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.25 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.50 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.56 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.75–1.90 (m, 2H), 1.93–2.08 (m, 2H), 2.13–2.50 (m, 5H), 2.81–2.92 (m, 2H), 3.13–3.39 (m, 2H), 4.14 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.17 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.28 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.16–7.32 (m, 6H), 7.46 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).

実施例129

【0540】

【化150】



【0541】実施例128で得たエステル体 (1.20g、2.26mmol) を実施例8と同様に反応を行い、目的物 (1.00g、1.99mmol、88%) を得た。

白色結晶

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3422, 2984, 2937, 2808, 2214, 1718, 1612, 1577, 1500, 1469, 1396, 1369, 1236, 1043, 939, 852, 825, 748, 700, 632.

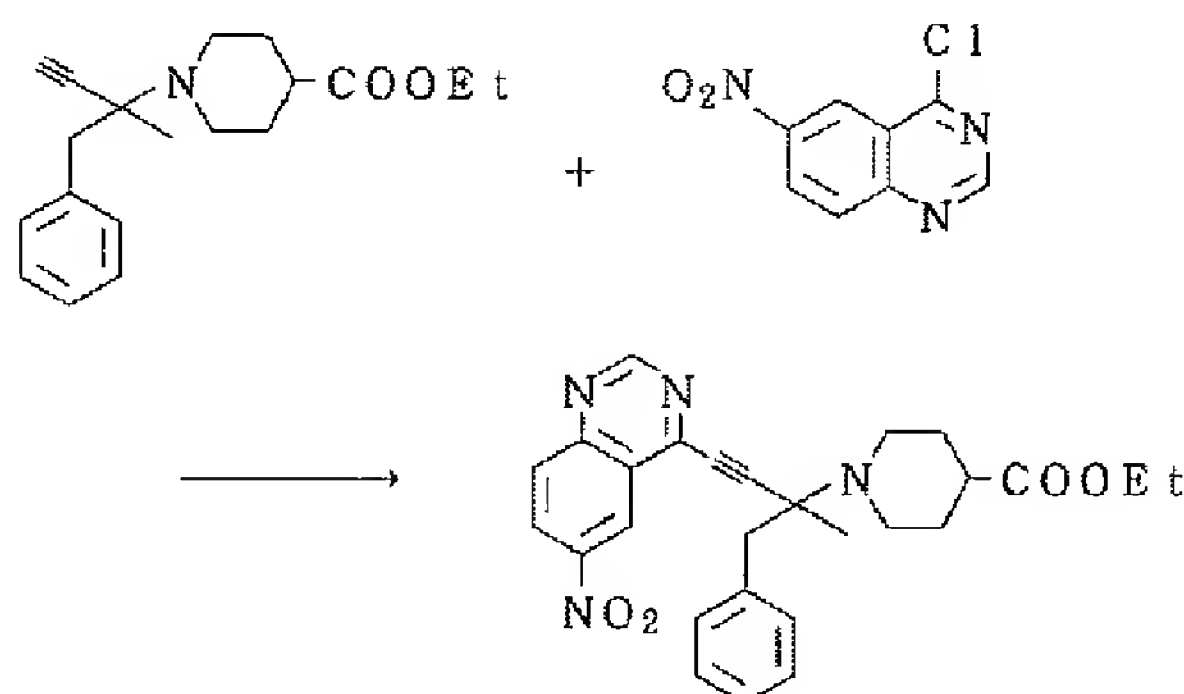
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 250MHz) δ ppm: 1.35 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.41

(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.57–1.72 (m, 2H), 1.80–1.95 (m, 2H), 2.04–2.40 (m, 4H), 2.42–2.50 (m, 1H), 2.70–2.82 (m, 2H), 3.01–3.24 (m, 2H), 4.14 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.25 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.12–7.30 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

実施例130

【0542】

【化151】



【0543】プロパルジルアミン3i (385mg、1.29mmol) と4-クロロ-6-ニトロキナゾリン2u (270mg、1.29mmol) を、実施例7と同様に反応を行い、目的物 (578mg、1.22mmol、95%) を赤茶色油状物質として得た。

IR (neat) ν cm^{-1} : 3379, 2932, 2810, 2208, 1728, 1622, 1577, 15

27, 1485, 1439, 1412, 1356, 1340, 1263, 1178, 1045, 962, 852, 806, 744, 702.

【0544】 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.26 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.75–1.95 (m, 2H), 2.00–2.13 (m, 2H), 2.

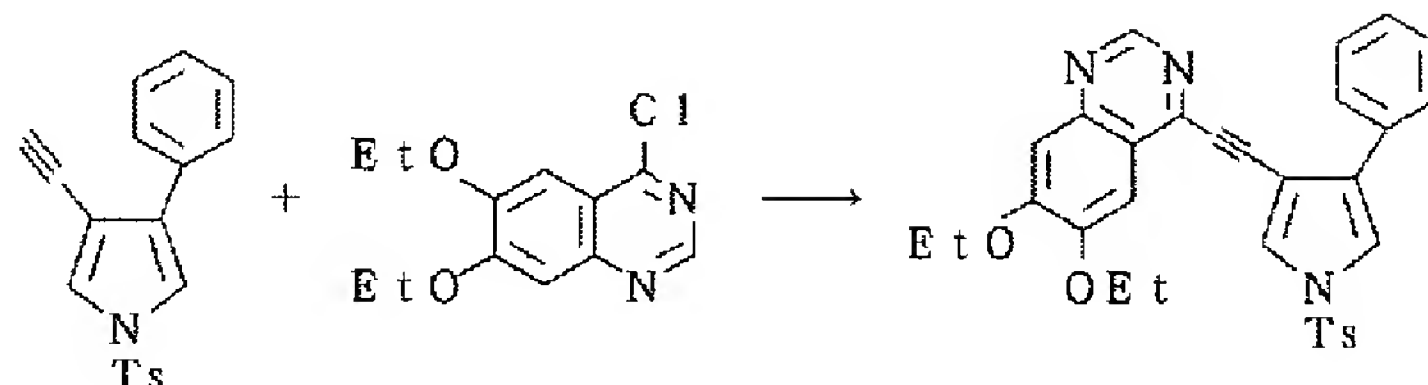
2.7–2.62 (m, 3H), 3.11 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.26–3.32 (m, 1H), 3.29 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.45–3.55 (m, 1H), 4.15 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.21–7.33 (m, 3H), 7.35–7.38 (m, 2H), 8.19 (d, J=

9.2 Hz, 1H), 8.66 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 9.09 (d, J=2.4 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H).

実施例131

【0545】

【化152】



【0546】3an (1.0 g、3.3 mmol) とクロロキナゾリン (830 mg、3.14 mmol) を、実施例7と同様に反応を行い、目的物 (870 mg、1.62 mmol、52%) を得た。

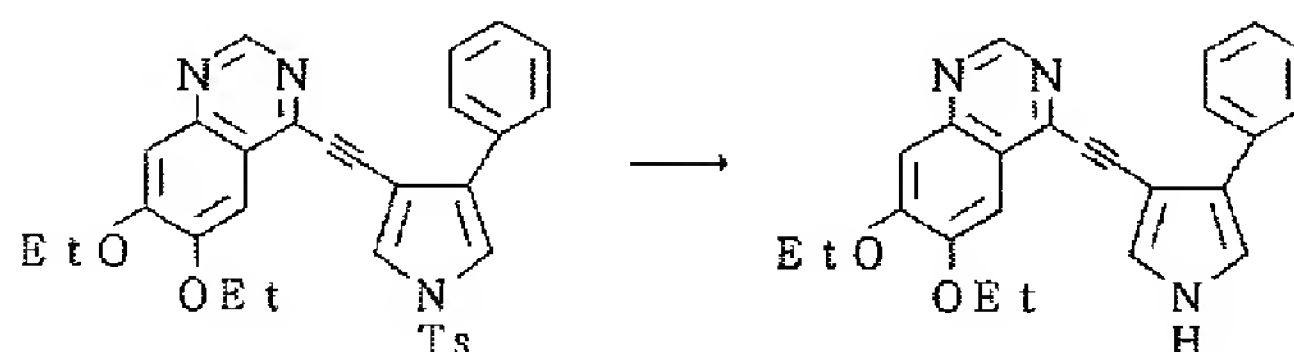
^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.54 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.63 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.2

5 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.24–7.46 (m, 7H), 7.68–7.71 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.3 Hz, 2H), 9.07 (s, 1H).

実施例132

【0547】

【化153】



【0548】実施例131でトシル体 (140 mg、0.26 mmol) のエタノール (4 ml)、THF (2 ml)、混合溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml、0.5 mmol) を加え、4.5時間撹拌した。反応液に1規定塩酸水溶液 (1 ml) を加えジクロロメタンで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール 30:1) にて精製し、目的物 (68 mg、0.18 mmol、68%) を得た。

【0549】淡黄色結晶

m. p. 201–204°C

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3412, 3155, 2984, 2910, 2361, 2341, 2183, 1612, 1572, 1531, 1502, 1458, 142

9, 1344, 1332, 1234, 1201, 1149, 1037, 935, 852, 837, 783, 752, 698, 630, 617, 605.

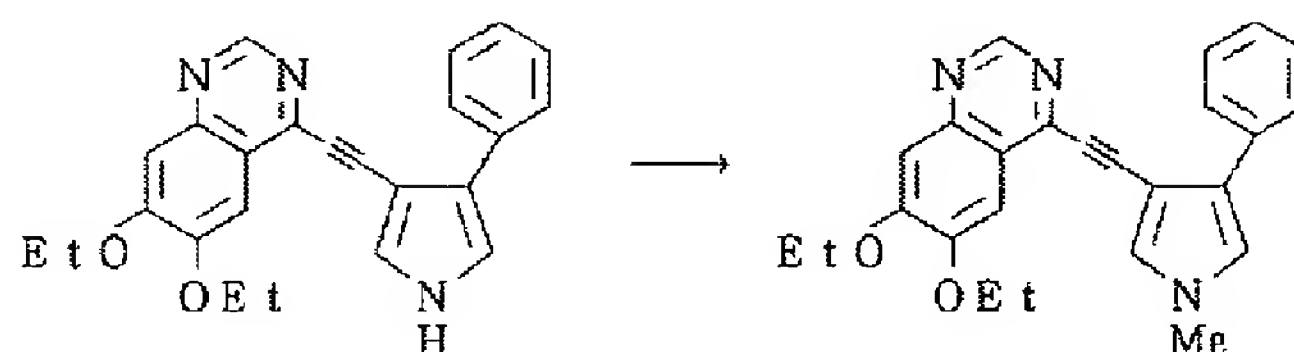
^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.55 (t, J=7.0 Hz, 3H), 3.64 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.26 (q, J=7.0 Hz, 2H), 6.98–7.02 (m, 1H), 7.24–7.32 (m, 3H), 7.34–7.43 (m, 3H), 7.75–7.79 (m, 2H), 8.90–9.10 (m, 1H), 9.06 (s, 1H).

TOF-MS m/z ; 384 (M+H).

実施例133

【0550】

【化154】



【0551】実施例132で得た物質 (50 mg、0.13 mmol) のDMF (2 ml) 溶液に60%水素化

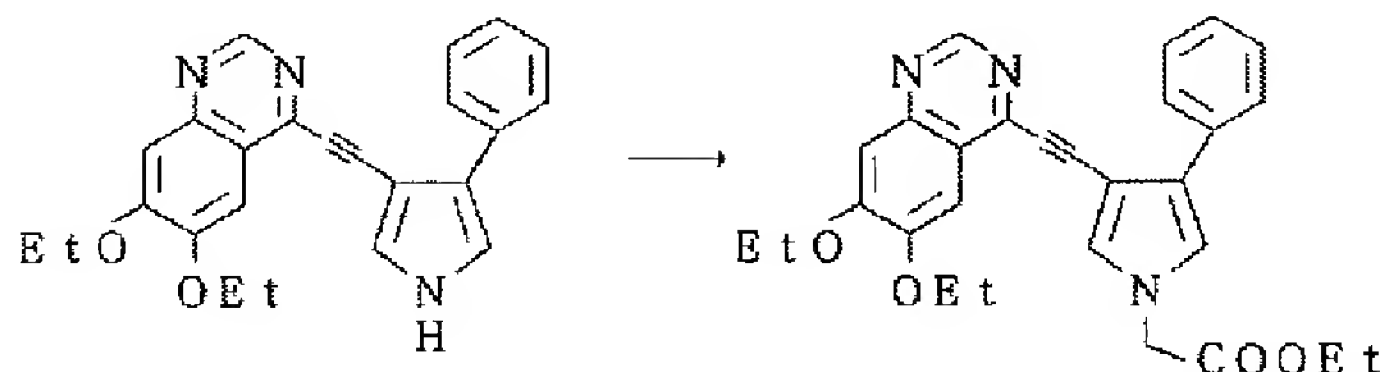
ナトリウム (6.2 g、0.16 mmol) を加え次いでヨウ化メチル (8.9 μ l、0.143 mmol) を

加えた。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム：メタノール＝40：1）で精製し、得られた結晶をエーテルで洗浄し、目的物質（21mg、0.053mmol、41%）を得た。

【0552】黄色結晶

m. p. 136–137. 5°C

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3427, 2982, 2934, 2361, 2341, 2189, 1612, 1570, 1502, 1452, 1417, 1400, 1359, 1342, 1232, 1201, 1155, 1037, 900, 829, 775, 742, 698, 65



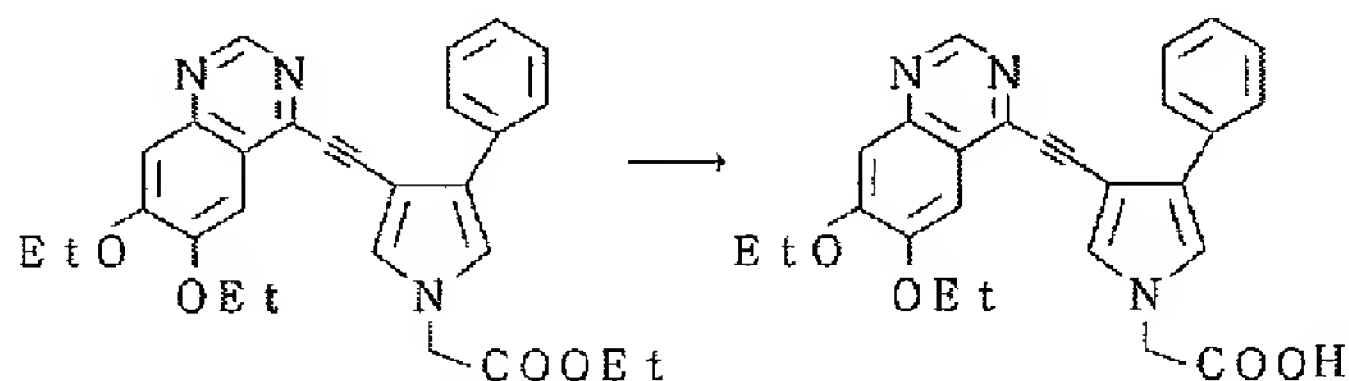
【0554】実施例132で得た物質（100mg、0.26mmol）と、プロモ酢酸エチルエステル（65mg、0.39mmol）を実施例132と同様に反応を行い、目的物（68mg、0.145mmol、55%）を得た。

白色結晶

mp. 174–175°C

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3425, 2982, 2953, 2363, 2202, 1739, 1614, 1570, 1500, 1458, 1444, 1363, 1313, 1232, 1205, 1161, 1035, 1024, 850, 825, 777, 740, 700, 628, 607, 592.

【0555】¹H NMR (CDCl₃, 300MHz)



【0557】実施例134で得たエチルエステル体（35mg、0.0745mmol）を実施例8と同様に加水分解反応を行い、目的物（30mg、0.068mmol、91%）を得た。

黄色結晶

230~244°C 熱分解

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3427, 3123, 2986, 2941, 2490, 2364, 2195, 1957, 1720, 1612, 1574, 1531, 1500, 1450, 1400, 1363, 1315, 124

3, 605, 584

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm:

1.33 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.55 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.61 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.26 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.79 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.23–7.40 (m, 5H), 7.71–7.75 (m, 2H), 9.05 (s, 1H).

TOF-MS m/z; 398 (M+H)

実施例134

【0553】

【化155】

z) δ ppm: 1.32 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.54 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.63 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.25 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.84–6.85 (m, 1H), 7.22–7.29 (m, 4H), 7.33–7.39 (m, 2H), 7.73–7.77 (m, 2H), 9.05 (s, 1H).

TOF-MS m/z; 470 (M+H)

実施例135

【0556】

【化156】

2, 1159, 1035, 931, 898, 785, 746, 698, 611

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 1.30 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.42 (t, J=6.9Hz, 3H), 3.78 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.26 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.24 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.26–7.32 (m, 3H), 7.38–7.44 (m, 2H), 7.59 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.72–7.73

(m, 1H), 7.74-7.75 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 12.9-13.4 (m, 1H). 【0558】
 TOF-MS m/z; 442 (M+H) 【表174】

実施例136	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla P3 (Et ₂ O)	89	黄色粉末結晶 mp 134.5-136.0°C
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3443, 3096, 2880, 2226, 1613, 1501, 1229, 1165, 1028. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.56(t, J=7.0Hz, 3H), 1.57(t, J=7.0Hz, 3H), 1.72(s, 6H), 4.29(q, J=7.0Hz, 2H), 4.35(q, J=7.0Hz, 2H), 5.19(s, 1H), 7.27-7.42(m, 3H), 7.27(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.88-7.94(m, 2H), 9.01(s, 1H)		
実施例137	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	100	粘稠性赤褐色油状
スペクトルデータ			¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.22 and 1.24(2t, J=7.1 and 6.9Hz, 3H), 1.48(s, 3H), 1.50 and 1.51(2t, J=7.0 and 7.0Hz, 3H), 1.56(t, J=6.9Hz, 3H), 1.43-2.04(m, 4H), 2.52-2.85(m, 3H), 3.02-3.48(m, 4H), 4.00-4.20(m, 4H), 4.28(q, J=7.0Hz, 2H), 7.18-7.39(m, 7H), 9.08(s, 1H).		

【0559】

【表175】

実施例138	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P2	79	黄色顆粒状固体 mp 82-94°C
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3428, 2982, 2938, 2214, 1717, 1499, 1233. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.43-1.62(m, 9H), 1.66-2.10(m, 4H), 2.58-2.88(m, 3H), 3.01 and 3.13(2d, J=13.6Hz and 13.3Hz, 1H), 3.32 and 3.38(2d, J=13.3Hz and 13.6Hz, 1H), 3.32-3.52 and 3.58-3.70(m, 1H), 3.88-4.12(m, 2H), 4.283 and 4.275(2q, J=7.0Hz and 7.0Hz, 2H), 7.06 and 7.17(2s, 1H), 7.23-7.39(m, 6H), 9.08 and 9.09(2s, 1H).		
実施例139	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B P1a	66	粘稠性褐色油状
スペクトルデータ			¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.46(t, J=7.0Hz, 3H), 1.50-1.76(m, 12H), 1.76-1.90(m, 1H), 1.92-2.05(m, 1H), 2.41(m, 1H), 3.04(s, 2H), 3.12(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.90(q, J=6.9Hz, 2H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 7.10(s, 1H), 7.20-7.30(m, 4H), 7.35-7.45(m, 2H), 9.07(s, 1H).		

【0560】

【表176】

実施例140	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		D P3 (EtOH)	90	白色粉末結晶 mp 166-168°C	
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3428, 2936, 2216, 1684, 1503, 1236, 1051. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.46(t, J=7.0Hz, 3H), 1.56(t, J=7.0Hz, 3H), 1.63(s, 3H), 1.50-1.78(m, 5H), 1.80-1.94(m, 1H), 1.98-2.20(m, 2H), 2.52(m, 1H), 3.06 and 3.13(2d, J=13.1Hz, 2H), 3.05-3.20(m, 1H), 3.92(q, J=7.0Hz, 2H), 4.28(q, J=7.0Hz, 2H), 4.91(br s, 2H), 7.09(s, 1H), 7.20-7.31(m, 3H), 7.28(s, 1H), 7.37-7.45(m, 2H).		
実施例141	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		B Pla Plb	80	茶褐色アモルファス	
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3387, 2946, 2816, 2220, 1736, 1602, 1499, 1231, 1202, 1036, 750, 694. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.37(t, J=6.9Hz, 3H), 1.54(t, J=7.0Hz, 3H), 1.95-2.09(m, 2H), 2.35-2.60(m, 4H), 2.61-2.89(m, 6H), 3.67(q, J=6.9Hz, 2H), 3.69(s, 3H), 4.25(q, J=7.0Hz, 2H), 6.74-7.05(m, 3H), 7.12-7.26(m, 4H), 9.06(s, 1H).		

【0561】

【表177】

実施例142	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		B P1a P3 (MeOH)	81	白色針状結晶 mp 130.0-130.5°C	
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 2928, 2210, 1728, 1613, 1503, 1435, 1235, 1196, 1046, 901, 700.		
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 0.88-1.07(m, 2H), 1.35-1.50(m, 3H), 1.47(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.52(s, 3H), 1.56(t, J=7.0Hz, 3H), 1.76-2.06(m, 4H), 2.22(m, 1H), 2.70 and 2.73(2d, J=11.3Hz, 2H), 3.07(2d, J=13.2Hz, 2H), 3.66(s, 3H), 3.96(q, J=7.0Hz, 2H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 7.16(s, 1H), 7.20-7.32(m, 4H), 7.36-7.42(m, 2H).					

実施例143	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		B P1b	86	粘稠性褐色油状	
スペクトルデータ					
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.37 and 1.51(2s, 3H), 1.47 and 1.48(2t, J=7.0 Hz and 7.0Hz, 3H), 1.57(t, J=6.9Hz, 3H), 1.86-2.32(m, 4H), 2.83-3.55(m, 4H), 3.72 and 3.74(2s, 3H), 3.90-4.20(m, 3H), 4.28(q, J=7.0Hz, 2H), 7.06-7.50(m, 7H), 9.09(s, 1H)					

【0562】

【表178】

実施例144	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (EtOH, H ₂ O)	64	白色粉末結晶 mp 150-154°C
スペクトルデータ ¹ H NMR (DMSO, 300MHz) δ ppm: 0.85-1.05 (m, 2H), 1.20-1.55 (m, 12H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.13 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.95 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.11 (d, J=13.0Hz, 1H), 4.03 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.27 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.10-7.50 (m, 7H), 9.00 (s, 1H).			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3459, 2938, 2218, 1698, 1615, 1503, 1460, 1366, 1313, 1235, 1032, 939, 704.		
実施例145	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	48	粘性油状物質
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.24 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.38 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.54 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.76 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.19 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.25 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.83-6.93 (m, 3H), 7.23-7.31 (m, 4H), 9.04 (s, 1H).			IR(neat) ν cm ⁻¹ : 3447, 2982, 2932, 2361, 2342, 2224, 1612, 1505, 1379, 1363, 1200, 1034, 959, 858, 685.		

【0563】

【表179】

実施例146	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (MeOH)	44	mp 198-202°C
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3422, 3057, 2982, 2930, 2485, 2367, 1944, 1717, 1601, 1501, 1451, 1343, 1279, 1213, 1046, 903, 856, 752, 693. SIMS m/z 405 ([M] ⁺ , 30)		
実施例147	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	17	粘稠油状物質
スペクトルデータ			IR(neat) ν cm ⁻¹ : 2982, 2811, 2361, 2214, 1728, 1555, 1526, 1445, 1379, 1350, 1263, 1179, 1046, 864, 750, 700. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.27(t, J=7.1Hz, 3H), 1.49(s, 3H), 1.81-1.89(m, 2H), 2.01-2.10(m, 2H), 2.41-2.52(m, 3H), 3.03(d, J=13.4Hz, 1H), 3.27-3.31(m, 1H), 3.29(d, J=13.4Hz, 1H), 3.41-3.46(m, 1H), 4.16(q, J=7.1Hz, 2H), 7.23-7.38(m, 5H), 7.75(s, 1H), 9.33(s, 1H), 9.38(s, 1H).		

【0564】

【表180】

実施例148	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	79	粘稠性油状物質
スペクトルデータ			IR(neat) ν cm ⁻¹ : 3428, 2982, 2930, 2811, 2216, 1728, 1615, 1543, 1462, 1366, 1211, 1179, 1036, 949, 855, 702. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.26(t, J=6.9Hz, 3H), 1.45(s, 3H), 1.75-1.89(m, 2H), 1.99-2.04(m, 2H), 2.39-2.52(m, 3H), 3.04(d, J=13.5Hz, 1H), 3.26(d, J=13.5Hz, 1H), 3.24-3.27(m, 1H), 3.29-3.41(m, 1H), 4.15(q, J=6.9Hz, 2H), 6.18(s, 1H), 6.19(s, 1H), 7.24-7.38(m, 7H), 9.06(s, 1H).		
実施例149	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	77	粘稠性油状物質
スペクトルデータ			IR(neat) ν cm ⁻¹ : 3445, 2980, 2670, 2301, 2216, 1732, 1613, 1541, 1462, 1209, 1036, 937, 855, 702. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.20(t, J=7.2Hz, 3H), 1.48(s, 3H), 2.56-2.65(m, 2H), 2.92(d, J=13.2Hz, 1H), 2.97(q, J=7.2Hz, 2H), 3.19-3.24(m, 2H), 3.29(d, J=13.2Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 6.17-6.18(m, 2H), 7.22-7.32(m, 5H), 7.33-7.39(m, 2H), 9.05(s, 1H).		

【0565】

【表181】

実施例150	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (MeOH)	86	mp 177°C
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3426, 2988, 2928, 2488, 2363, 2216, 1902, 1703, 1615, 1551, 1462, 1364, 1281, 1219, 1107, 1034, 934, 849, 706. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.35(t, J=7.5Hz, 3H), 1.60(s, 3H), 2.66(t, J=6.6Hz, 2H), 2.98(d, J=12.9Hz, 1H), 3.10(q, J=7.5Hz, 1H), 3.13(q, J=7.5Hz, 1H), 3.29(t, J=6.6Hz, 2H), 3.39(d, J=12.9Hz, 1H), 6.18(s, 1H), 6.20(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.27-7.40(m, 6H), 9.00(s, 1H).		
実施例151	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (MeOH)	69	mp 216°C
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3416, 2928, 2512, 2361, 2216, 1923, 1715, 1549, 1481, 1462, 1368, 1223, 1036, 937, 858, 706. SIMS m/z = 444([M+H] ⁺ 20)		

【0566】

【表182】

実施例152	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	91	粘稠性油状物質
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.81-1.87 (m, 2H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.30-2.54 (m, 3H), 3.07 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.15 (s, 6H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.26 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).			IR (KBr) ν _{cm} ⁻¹ : 3445, 2930, 2805, 2367, 2211, 1730, 1605, 1534, 1445, 1414, 1188, 1045, 968, 787, 702. SIMS m/z 472 ([M+H] ⁺ , 20)		
実施例153	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (MeOH)	75	mp 209-210°C
スペクトルデータ ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300MHz) δ ppm: 1.36 (s, 3H), 1.56-1.65 (m, 2H), 1.93-1.97 (m, 2H), 2.26-2.40 (m, 3H), 3.06 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.20 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 4.44-4.46 (m, 4H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).			IR (KBr) ν _{cm} ⁻¹ : 3424, 2936, 2517, 2365, 2214, 1919, 1709, 1626, 1562, 1495, 1427, 1372, 1300, 1225, 1065, 905, 704.		

【0567】

【表183】

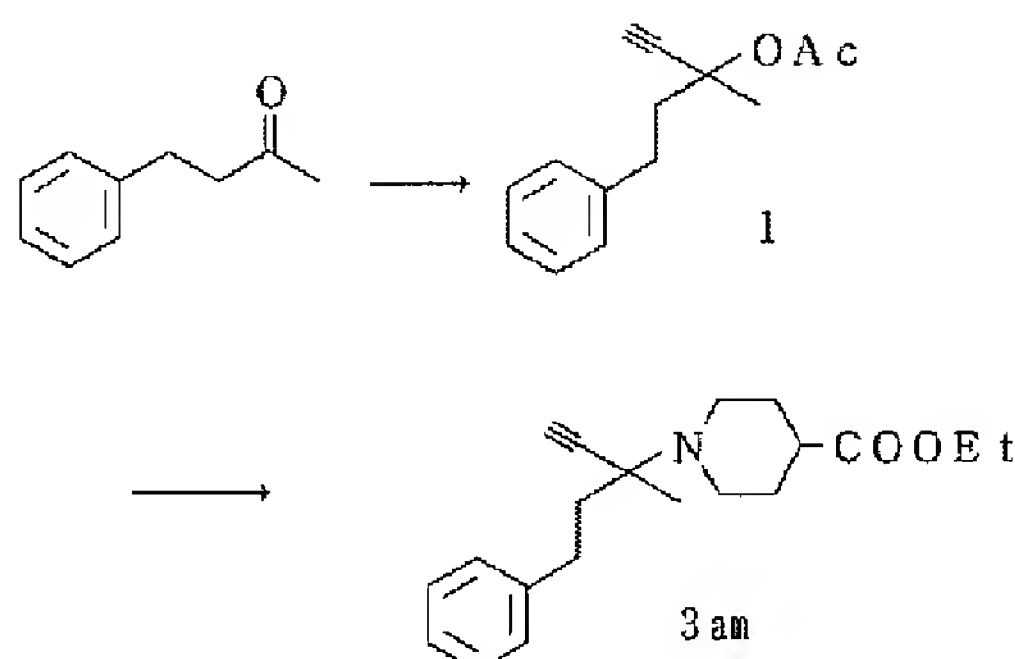
実施例154	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	56	粘稠性油状物質
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.26 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.78-1.86 (m, 4H), 2.39-2.56 (m, 3H), 3.07 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.26 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.42-3.46 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.39-4.44 (m, 4H), 7.24-7.38 (m, 5H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 9.07 (s, 1H).					

【0568】合成例57

以下のルートに従って3amを合成した。

【0569】

【化157】



【0570】1) 0.5MエチルマグネシウムクロリドTHF溶液(104ml、52mmol)に、ベンジルアセトン(7g、47.2mmol)を滴下した。次

いで、反応液に無水酢酸(5.36ml、56.5mmol)を滴下した。反応液に1N HCl水溶液(60ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で精製し、1(9.5g、44mmol、93%)を得た。

1: ¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.74 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.09-2.31 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.75-2.90 (m, 2H), 7.16-7.35 (m, 5H).

【0571】2) アセテート(1)(5g、23mmol)のTHF(50ml)溶液に塩化銅(I)(161mg、1.6mmol)、イソニペコチン酸エチル(8.71g、55.4mmol)を加え、3時間加熱

還流した。反応液を室温とし、減圧下濃縮した後、エーテルで抽出した。これを、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した後、3N HCl水溶液で抽出した。この水層をエーテルで洗浄後、2N NaOH水溶液および炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン→ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、3 a m（5.02 g、1.6 mmol、69%）を得た。

【0572】3 a m; ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.25 (t, $J=7.0\text{ Hz}$,

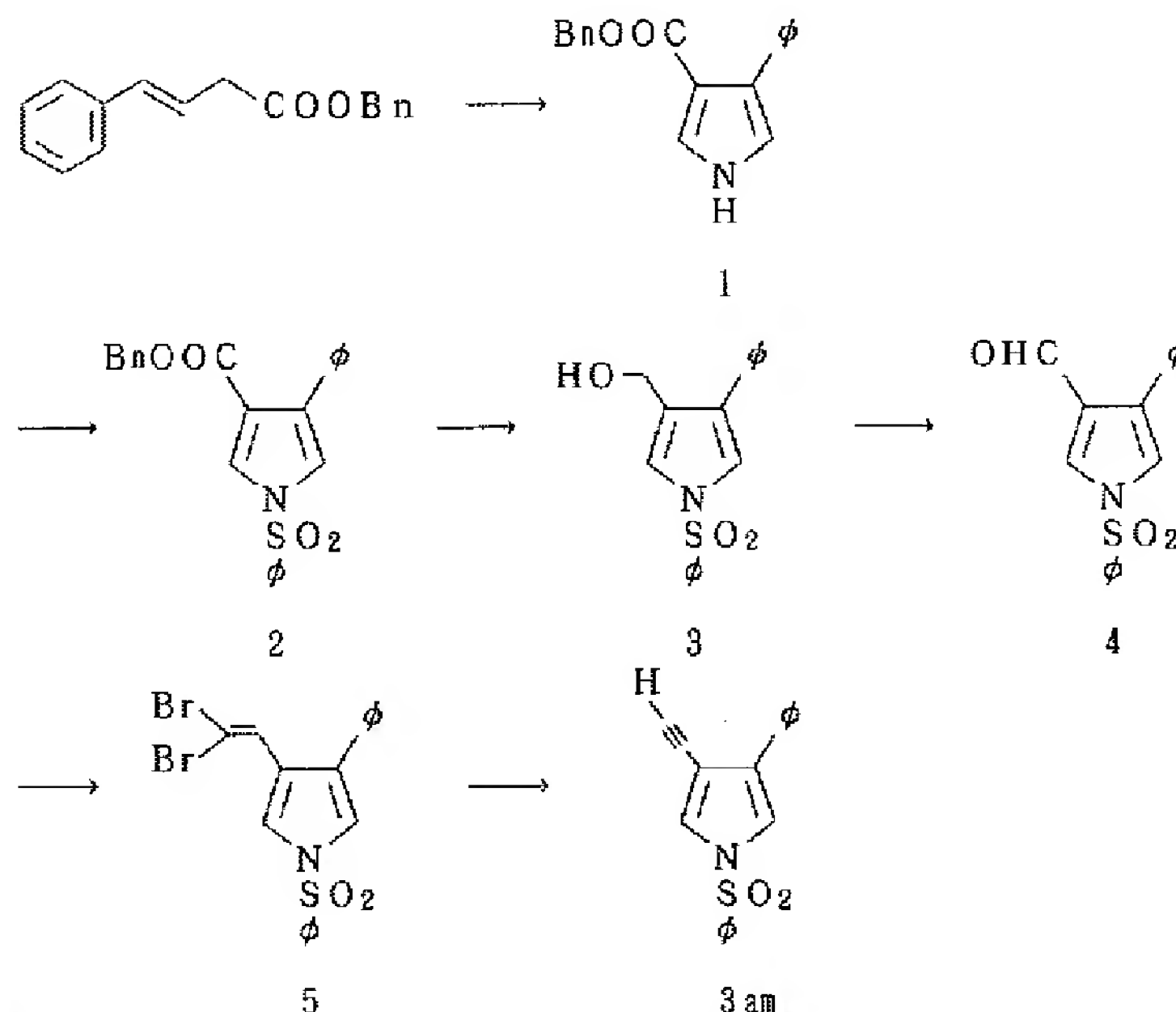
3H), 1.40 (s, 3H), 1.75–1.85 (m, 2H), 1.90–2.00 (m, 4H), 2.20–2.30 (m, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.70–2.78 (m, 2H), 3.00–3.21 (m, 2H), 4.13 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 7.17–7.21 (m, 2H), 7.25–7.32 (m, 3H).

合成例58

以下のルートに従って3 a nを合成した。

【0573】

【化158】



【0574】1) ケイ酸ベンジルエステル（1.2 g、5 mmol）と、p-トルエンスルホンルメチルイソシアニド（976 mg、5 mmol）のエーテル（10 ml）、DMSO（5 ml）混合溶液をNaH（60%、240 mg、6 mmol）のエーテル（10 ml）懸濁液に滴下し、15分撹拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をエーテルで洗浄し、1（864 mg、3.12 mmol、62%）を得た。

【0575】 ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 5.22 (s, 2H), 6.76–6.79 (m, 1H), 7.23–7.37 (m, 8H), 7.44–7.54 (m, 3H), 8.40–8.60 (m, 1H).

2) 1（864 mg、3.12 mmol）のTHF（10 ml）溶液にトリエチルアミン（650 μl 、4.66 mmol）、ジメチルアミノピリジン（189 mg、1.55 mmol）、p-トルエンスルホンクロリド（711 mg、3.73 mmol）を加え、3.5時間

撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル4：1）にて精製し、2（1.29 g、3.0 mmol、96%）を得た。

【0576】 ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 2.43 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.12 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.23–7.41 (m, 12H), 7.80–7.84 (m, 2H), 7.85 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H).

3) 2（2.76 g、6.4 mmol）のTHF（70 ml）溶液にリチウムアルミニウムヒドリド（291 mg、7.7 mmol）を加え、40分撹拌した。反応液に水（0.3 ml）3規定水酸化ナトリウム水溶液（0.3 ml）、水（0.9 ml）の順に加え上清を濾取した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→酢酸エチル）にて精製し、3（1.94 g、5.9

mmol、92%)を無色油状物質として得た。

【0577】¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 2.41 (s, 3H), 4.59 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 7.23–7.40 (m, 7H), 7.43–7.48 (m, 2H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H).

4) 3 (1.94g、5.9mmol) のジクロロメタン (100ml) 溶液に二酸化マンガン (7.8g) を加え、7時間撹拌した。反応液をセライト–シリカゲルを用い濾過し、濾液を減圧下濃縮し、4 (1.66g、5.1mmol、86%) を得た。

【0578】¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 2.44 (s, 3H), 7.23 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.33–7.45 (m, 7H), 7.85 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.86 (d, J=2.4Hz, 1H), 9.89 (s, 1H).

5) 4 (1.66g、5.1mmol) のジクロロメタン (50ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (2.68g、10.2mmol) を加え、氷冷下、四臭化炭素 (1.86g、5.6mmol) のジクロロメタン (15ml) 溶液を滴下し、40分撹拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカ (10g) を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=9:1→ジクロロメタン) にて精製し、5

(2.33g、4.85mmol、95%) を白色結晶として得た。

【0579】¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 2.43 (s, 3H), 7.16–7.17 (m, 2H), 7.26–7.43 (m, 7H), 7.85 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.90–7.91 (m, 1H).

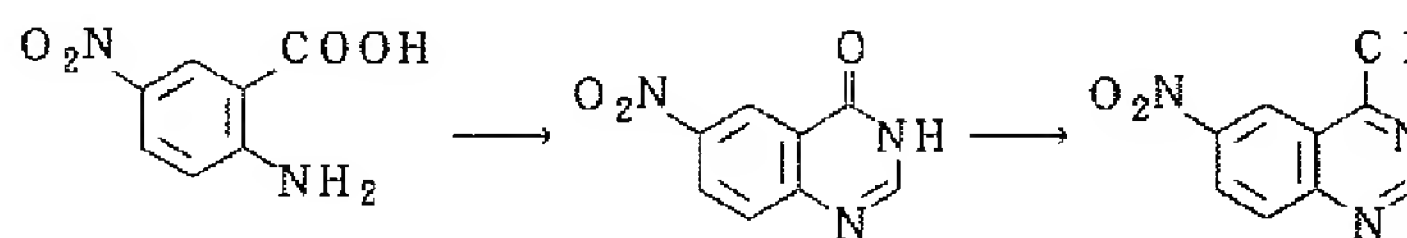
2) 5 (616mg、1.28mmol) のTHF (13ml) 溶液に、−78℃にて、1.59Mノルマルブチルリチウムヘキサン溶液 (2.78ml、4.42mmol) を滴下した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、室温とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン: 酢酸エチル9:1) で精製し、3a (163mg、0.51mmol、40%) を得た。

【0580】¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 2.42 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 7.25 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.26–7.38 (m, 5H), 7.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H).

合成例59

【0581】

【化159】



【0582】上記の様に特開平6-73025号公報の記述に従って、4-クロロ-6-ニトロキナゾリン2uを5-ニトロアントラニス酸より合成した。

試験例1

＜本発明のチロシンキナーゼ阻害剤の評価＞本発明のチロシンキナーゼ阻害剤について、チロシンキナーゼ阻害活性および癌細胞増殖阻害作用について評価するため、部分的に精製されたヒトEGF (上皮性細胞増殖因子) 受容体チロシンキナーゼ活性測定系およびヒト癌細胞を用いた細胞培養系において試験を行った。さらに、阻害活性の強さを比較、評価するために、特許あるいは文献で開示されている既存のチロシンキナーゼ阻害剤のうち、比較的活性の高いものを同時に試験を行った。

【0583】(1) チロシンキナーゼ活性阻害作用

(測定方法) チロシンキナーゼ活性阻害作用は、ヒト扁平上皮癌由来のA431細胞株より部分的に精製されたEGF受容体を用い、Linda J. PikeらのProceedings of the National

Academy of Sciences of the U. S. A. 79, 1433 (1982) 記載のチロシンキナーゼ活性測定方法を改良して行った。

【0584】詳しい方法は以下の通りである。A431細胞を牛胎児血清 (FBS) 10%を含むダルベッコ変法イーグル培地中 (DMEM) で37℃、5%炭酸ガス下で培養し、この細胞を10mM N-2-ハイドロキシエチルピペラジノ-N'-2-エタンスルホン酸 (Hepes) 緩衝液 (pH7.4)、0.25Mサッカロース、0.1mM EDTAを含む溶液中でホモジネート後、3000gで5分間遠心分離し、更にその上清を100,000×gで30分間遠心分離を行いA431細胞膜画分を得、これを酵素源である部分精製EGF受容体として測定に供した。

【0585】上記のA431細胞膜画分 (10~15μg)、30mM Hepes緩衝液 (pH7.7)、2mM MnCl₂、100μM Na₃VO₄、およびジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した被検物質

(終濃度1% DMSO)の反応混液に、100ngのEGFを加えた後、合成基質RR-SRCペプチド(Ar g-Ar g-Leu-Ile-Glu-Asp-Ala-Glu-Tyr-Ala-Ala-Ar g-Gly) 75μg、10μM γ-³²P-アデノシン三リン酸(37Kbp)を加えて反応を開始した。このときの容量は60μlである。尚、RR-SRCペプチドは、EGF受容体のチロシンキナーゼの基質となる合成基質となるものであり、srcの遺伝子産物中リン酸化されるチロシン残基を含むアミノ酸配列を有する。

【0586】反応は氷中にて30分間行い、10mg/ml牛血清アルブミンを6μlと20%トリクロロ酢酸を25μl加えて反応を停止し、そのまま氷中に30分間放置した。次に5000×gで2分間遠心した後、上清を40μlサンプリングしてP81ホスホセルロースペーパーに吸着させた。これを30%酢酸水に15分間浸して固定し、15%酢酸水に15分間浸して洗浄し

(洗浄は4回繰り返し行った)、液体シンチレーションカウンターでP81ホスホセルロースペーパーに付着した³²Pのカウントを測定し、この値をAとした。同時に被検物質を添加しない反応、被検物質およびEGF共に添加しない反応のカウントも測定し、各々B、Cとした。これらの値から、チロシンキナーゼ阻害率は、下記の式により求められる。

【0587】

【数1】阻害率(%) = 100 - { (A - C) / (B - C) } × 100

【0588】被検物質の添加濃度を変化させて得られた阻害率よりIC₅₀値(50%阻害濃度)を算出した。

(2) 癌細胞増殖阻害作用

(測定方法) ヒト鼻咽癌であるKB細胞は、その細胞表面上にEGF受容体を過剰に保有している。このKB細胞を用いて、培養癌細胞の増殖に対する被検物質の効果の検討を以下の方法で行った。

【0589】96well dish上に、KB細胞を2.5×10³ cell/wellに播種し、10%FBS, 50U/mlペニシリン及び50μg/mlストレプトマイシン含有DMEM:F12(1:1)培地中で、37℃、5%炭酸ガス条件下で1日培養後、DMSOに溶解した被検物質を培地中に添加し(DMSO終濃度<0.1%)、上記条件下で3日間培養した。なお被検物質は24時間おきに培地と共に交換した。

【0590】生細胞数のカウントは、Michael C. AlleyらのCancer Research 48, 589(1988)記載の測定法を参考に、MTT(3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide)試薬を用い540nmと660nmの2波長の比色定量より求め、その値をaとした。同時に被検物質を加えない時の生細胞数のカウントも測定し、その値をbとした。細胞増殖阻害率は、下記の式により求められる。

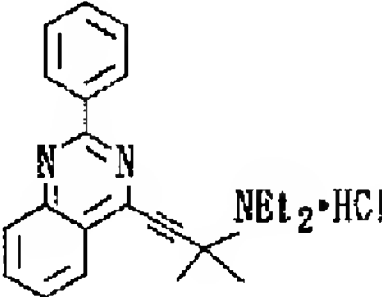
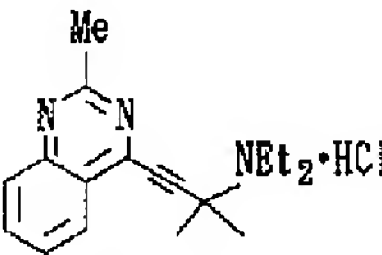
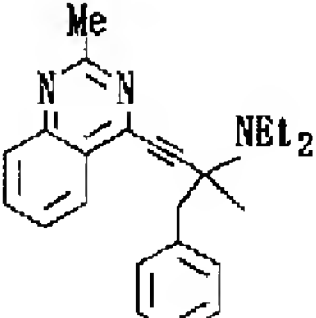
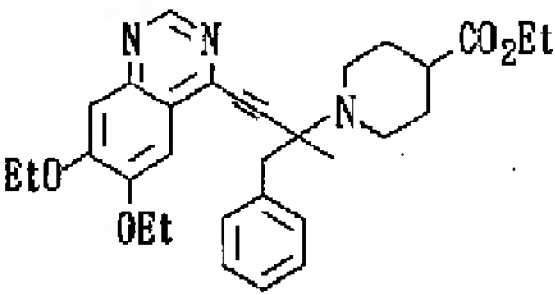
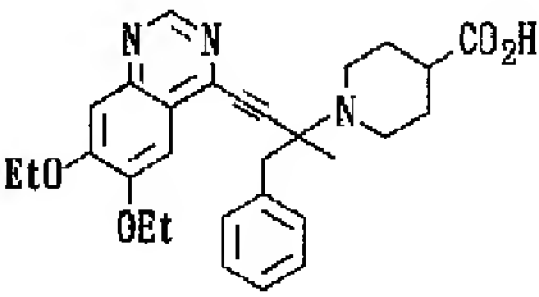
【0591】

【数2】阻害率(%) = { (b - a) / b } × 100

【0592】被検物質の添加濃度を変化させて得られた阻害率よりIC₅₀値(50%阻害濃度)を算出した。以上の結果を表に示す。表中、Enzは、チロシンキナーゼ阻害率を、Cellは、細胞増殖阻害率を表わす。

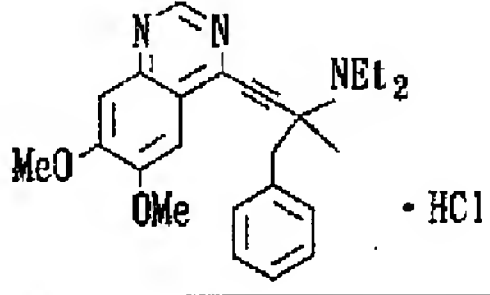
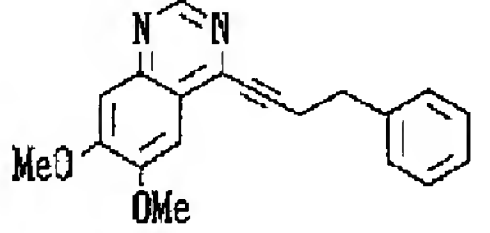
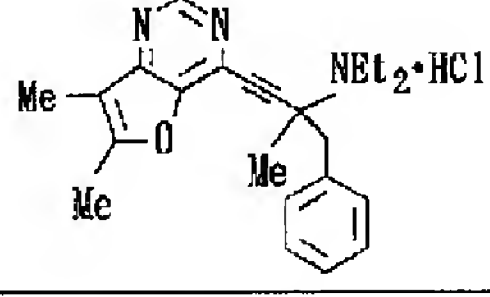
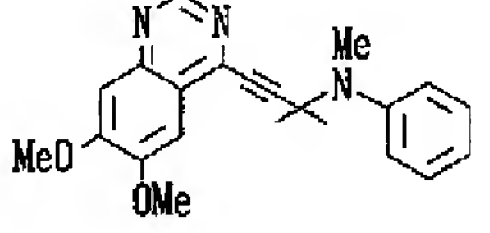
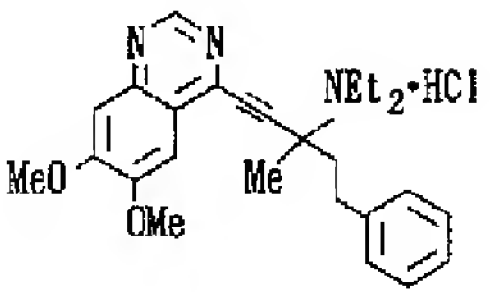
【0593】

【表184】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
2		14	0.89
4		22	0.76
6		12	0.23
7		0.061	7.6
8		0.020	2.9

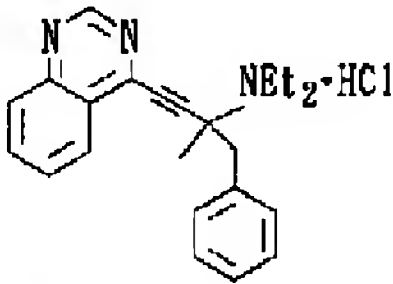
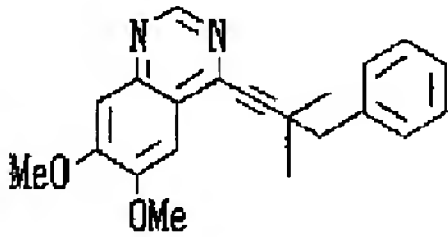
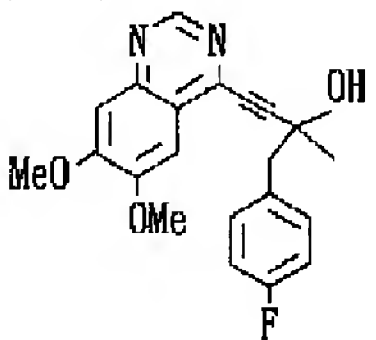
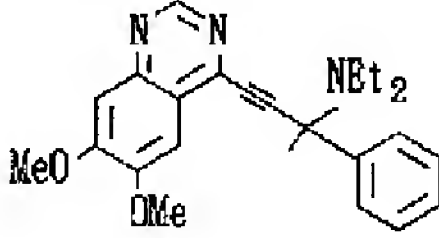
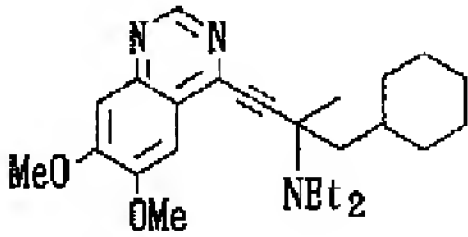
【0594】

【表185】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
1 0		0.003	1.4
1 2		0.014	2
1 5		1.7	8.0
1 6		0.080	23.4
1 8		1.2	0.12

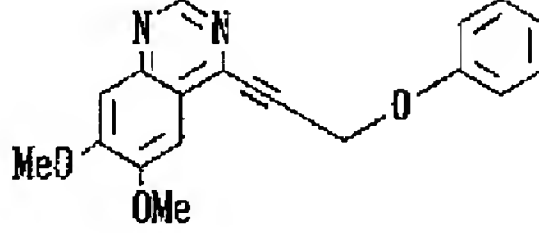
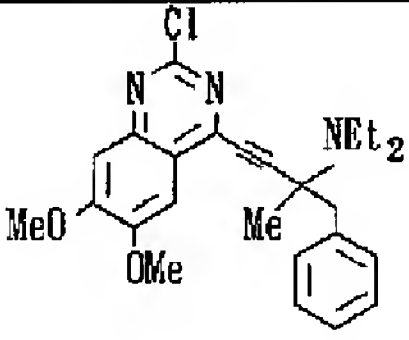
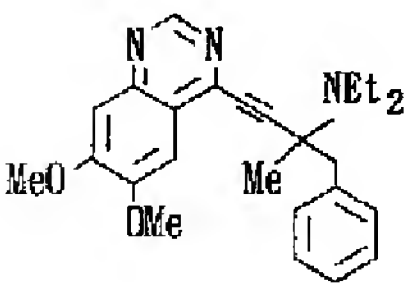
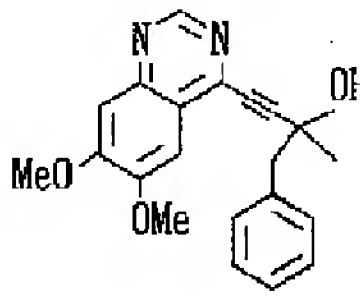
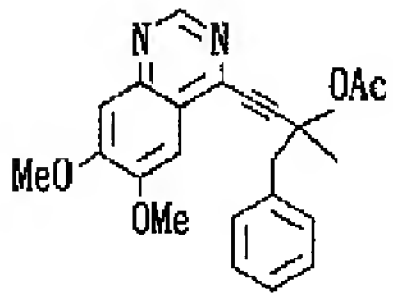
【 0 5 9 5 】

【 表 1 8 6 】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
2 0		0.031	0.18
2 1		0.013	6.1
2 2		0.0054	0.66
2 6		7.3	6.2
2 7		1.1	0.78

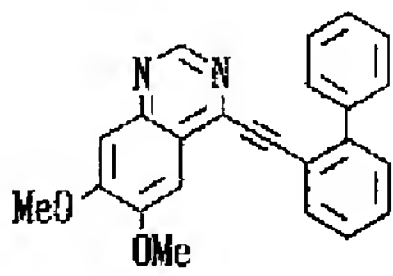
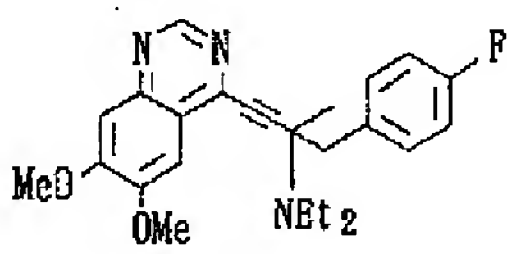
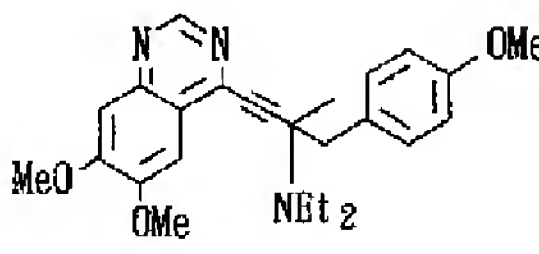
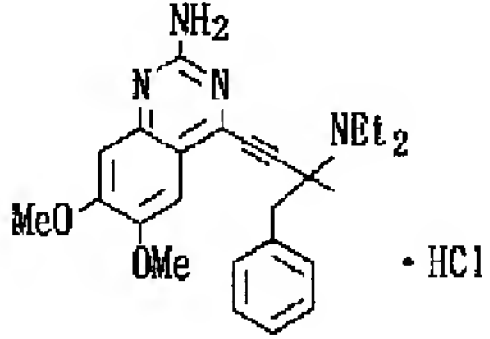
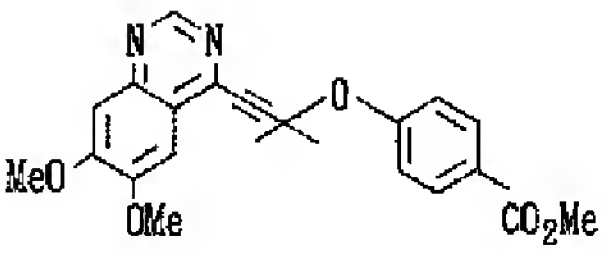
【 0 5 9 6 】

【 表 1 8 7 】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
2 8		0.015	2.2
2 9		4.6	0.5
3 2		0.20	4.6
3 3		0.0087	0.62
3 4		0.013	0.44

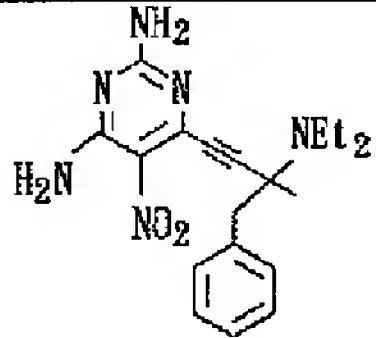
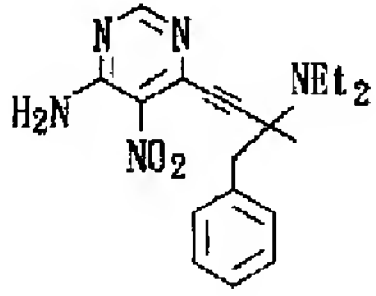
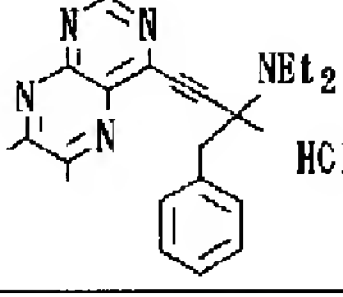
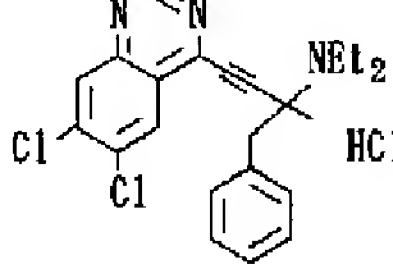
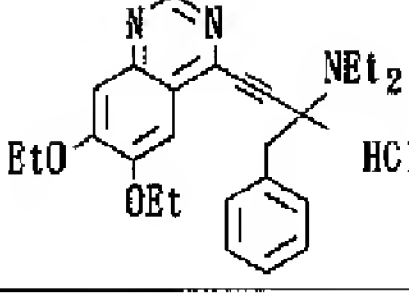
【 0 5 9 7 】

【 表 1 8 8 】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
3 5		0.026	25.9
3 6		0.0024	1.5
3 7		0.24	1.4
3 9		0.073	1.6
4 0		9.6	1

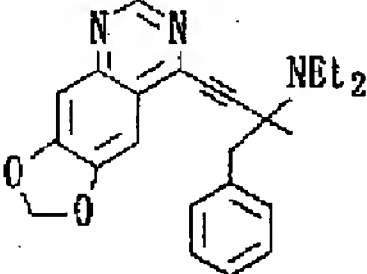
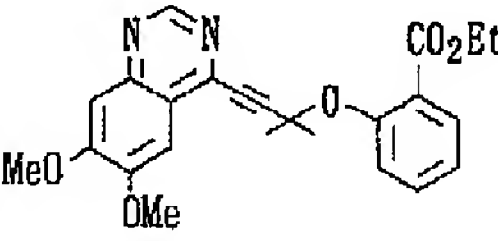
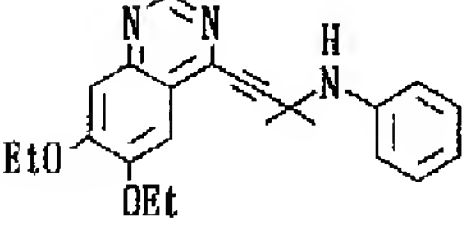
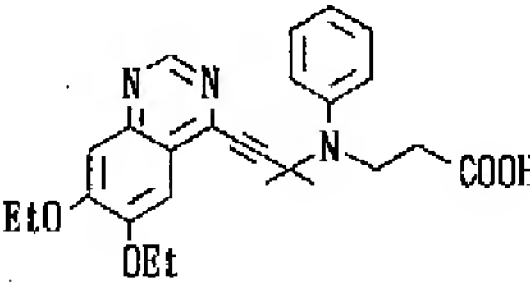
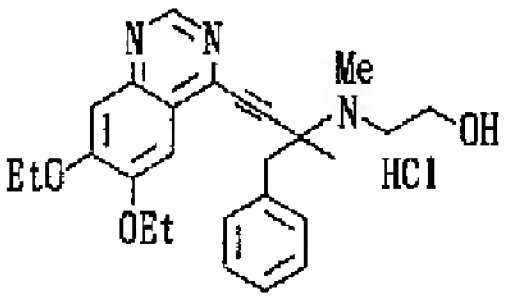
【 0 5 9 8 】

【 表 1 8 9 】

实施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	Ce l l
4 1		2.0	0.15
4 4		0.28	0.29
4 5		1.6	<0.5
4 7		1.4	0.25
4 9		0.0068	2.9

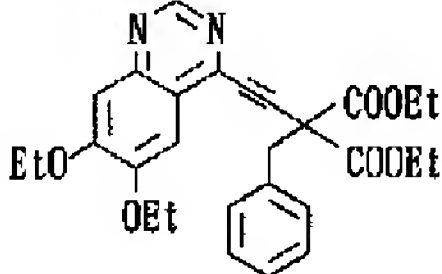
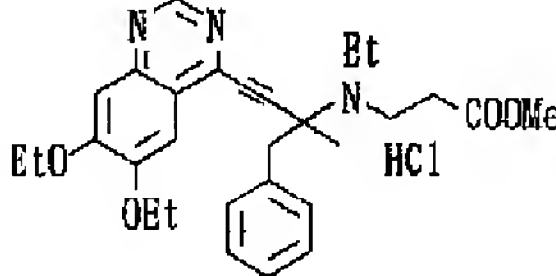
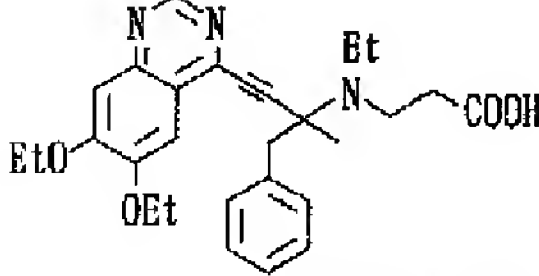
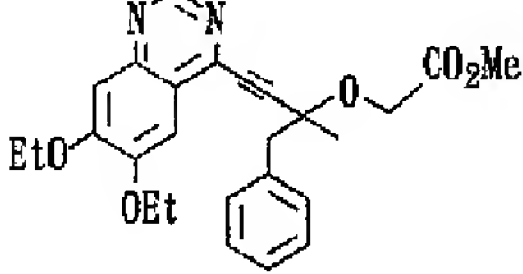
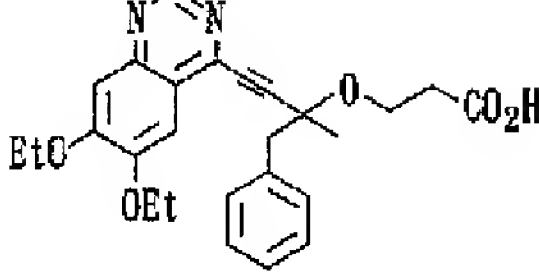
【0599】

【表190】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
5 0		0.043	0.27
5 1		14	0.20
5 2		0.044	1.9
5 4		2.9	8.9
5 6		0.019	2.4

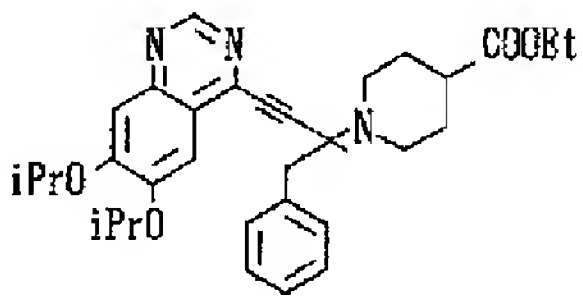
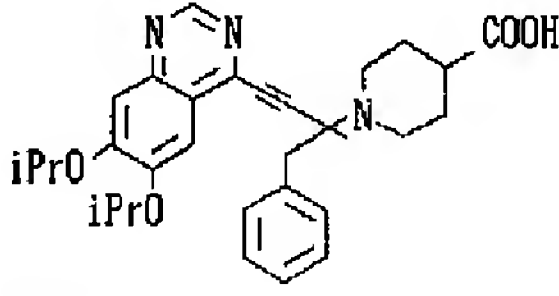
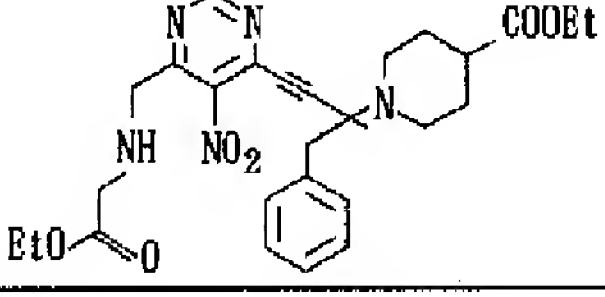
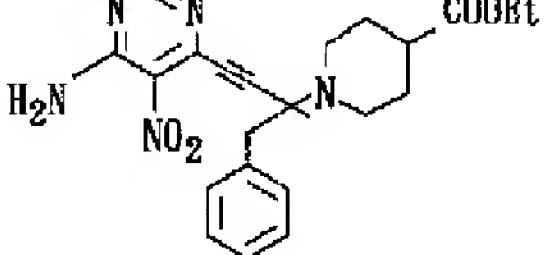
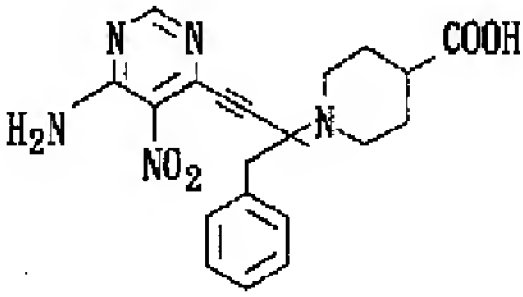
【0600】

【表191】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
5 7		0.77	4.0
5 9		0.0058	2.6
6 0		0.0063	1.6
6 2		0.019	1.2
6 3		0.013	11.0

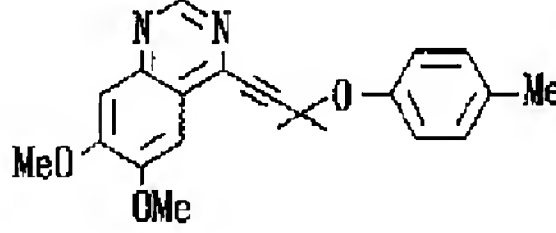
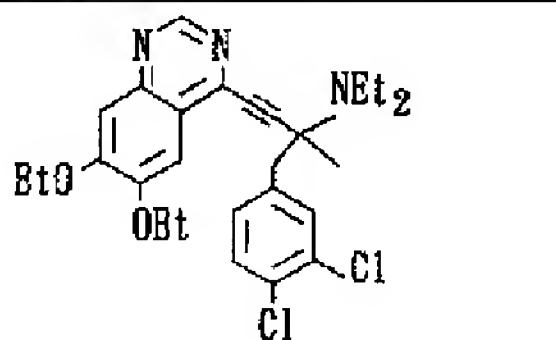
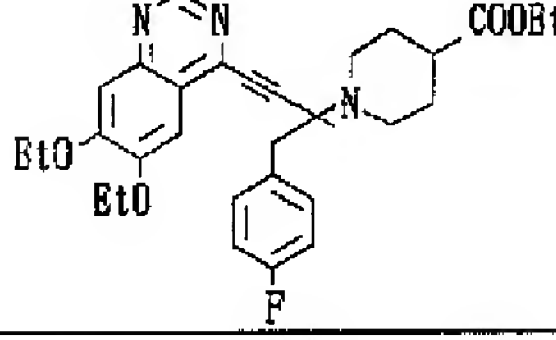
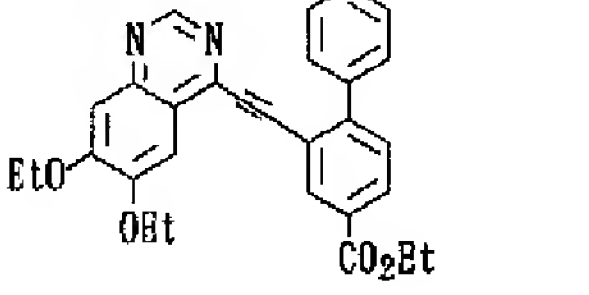
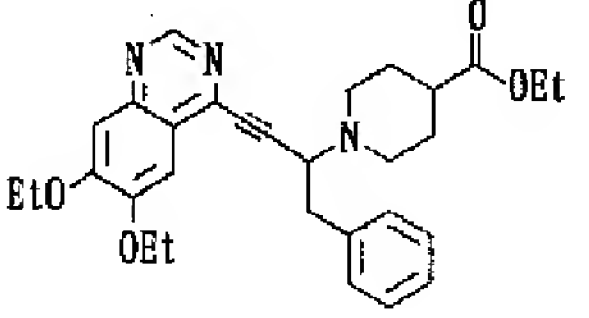
【0601】

【表192】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
6 4		0.20	8.8
6 5		0.021	3.6
6 6		>100	0.17
6 7		1.7	0.14
6 8		1.3	7.2

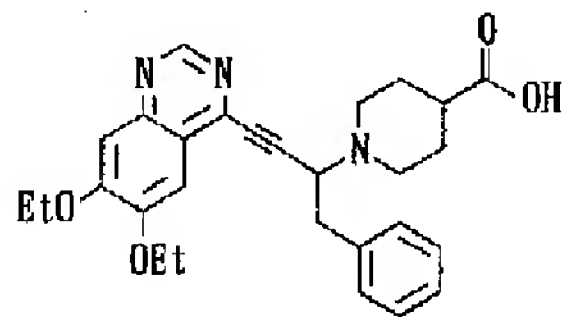
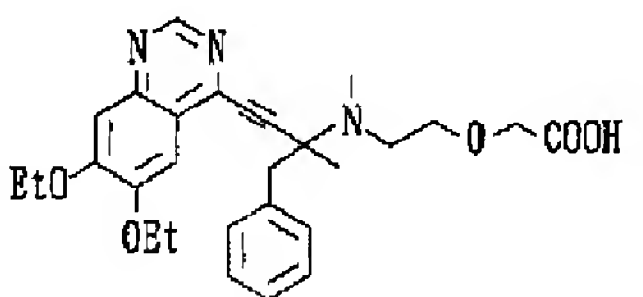
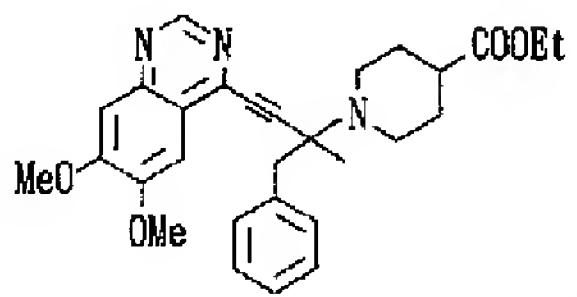
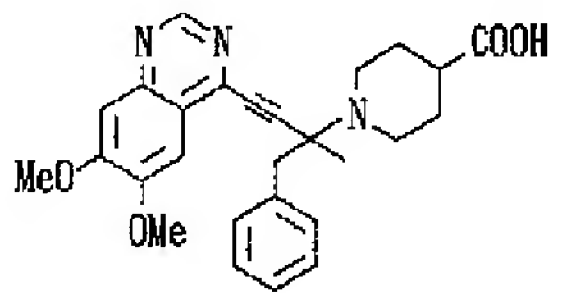
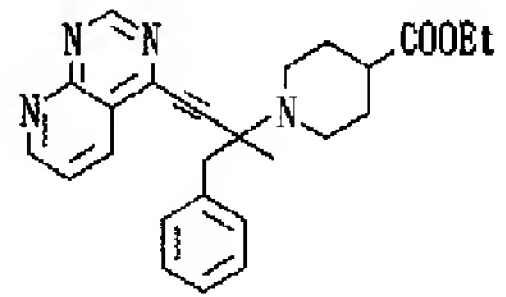
【 0 6 0 2 】

【表 1 9 3】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
6 9		0.097	0.6
7 0		0.044	8.3
7 1		0.015	9.3
7 2		51	17.1
7 3		0.25	11.3

【0603】

【表194】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
7 4		0.062	2.0
7 5		0.013	19.0
7 6		0.091	
7 7		0.033	7.6
7 8		5.0	0.97

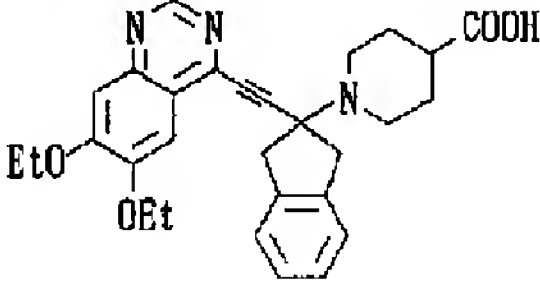
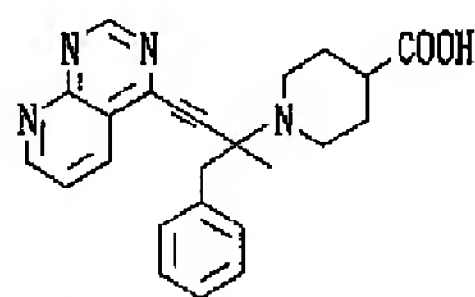
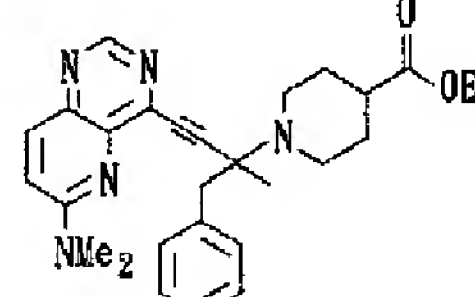
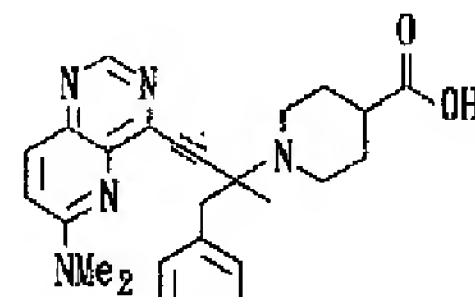
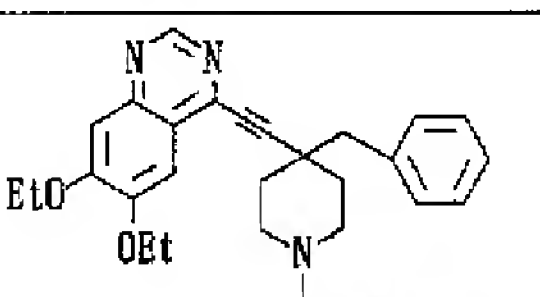
【 0 6 0 4 】

【表 1 9 5】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
7 9		0.0059	4.2
8 0		0.37	15.1
8 1		0.026	10
8 2		0.018	>100
8 3		5.9	38.6

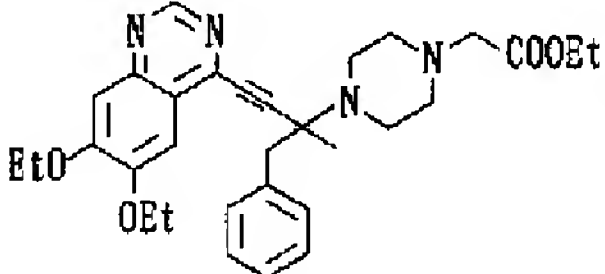
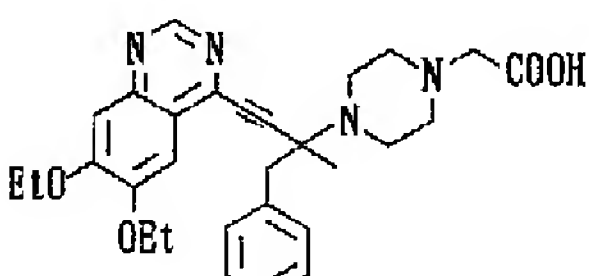
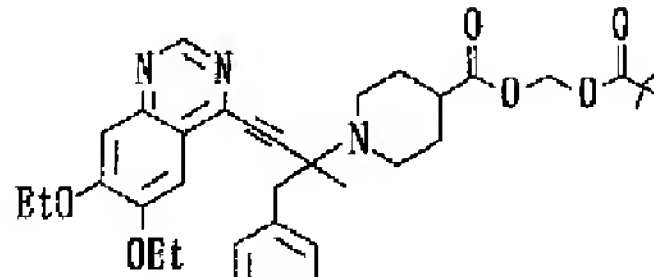
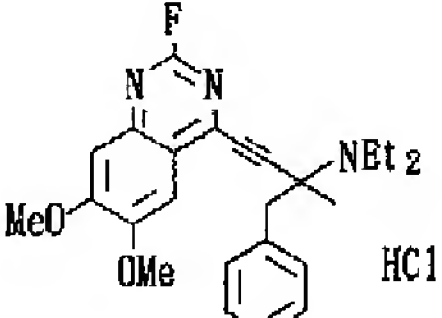
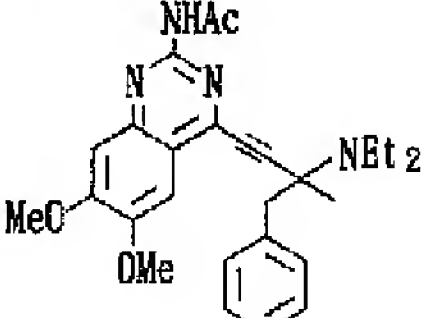
【 0 6 0 5 】

【 表 1 9 6 】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
8 4		10	>100 (57.1)
8 5		0.53	5.2
8 6		0.18	6.3
8 7		0.073	0.073
8 8		0.086	>100

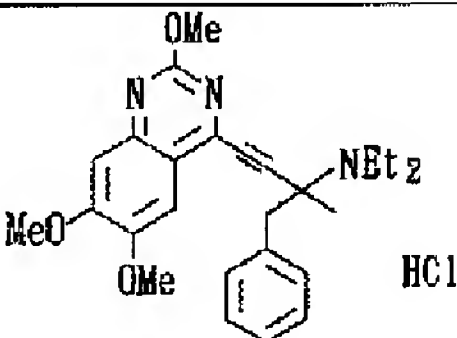
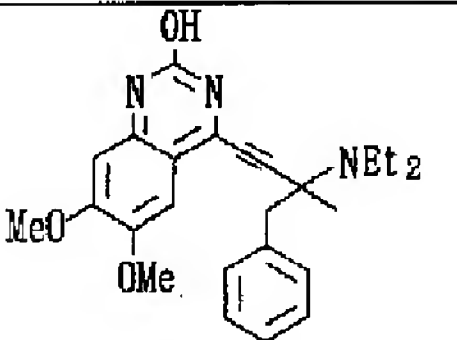
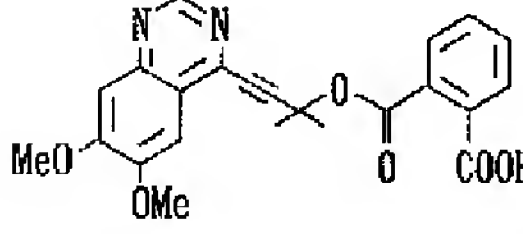
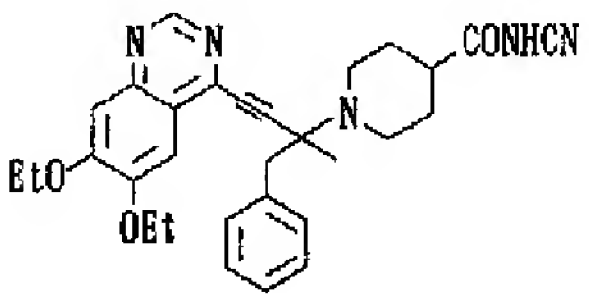
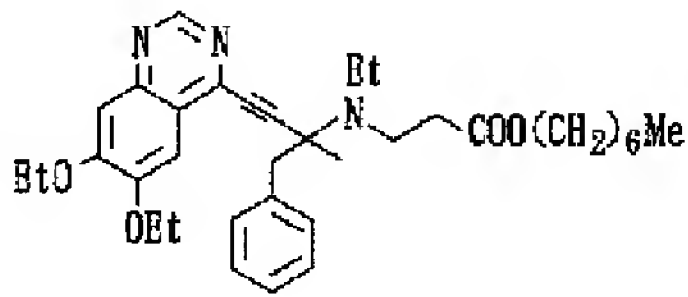
【 0 6 0 6 】

【 表 1 9 7 】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
8 9		0.041	37.5
9 0		~0.01	46.5
9 1		0.16	10
9 3		0.19	0.23
9 4		5.1	2.8

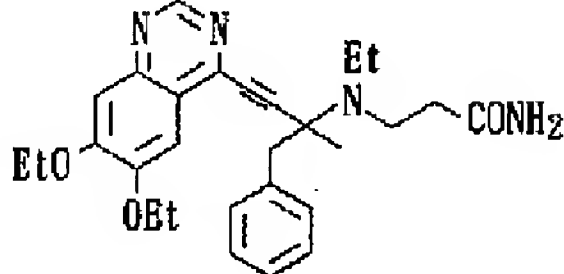
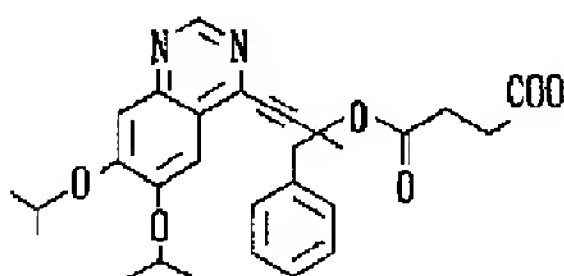
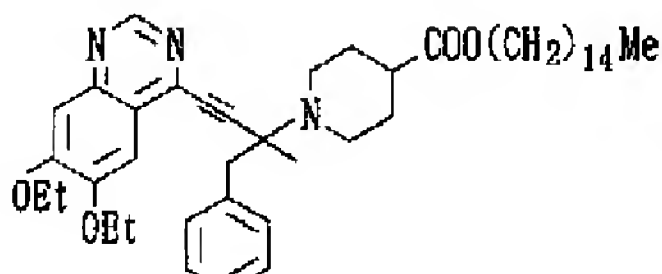
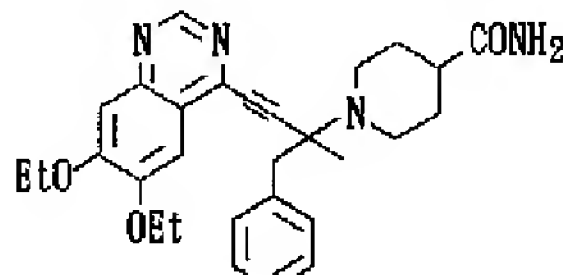
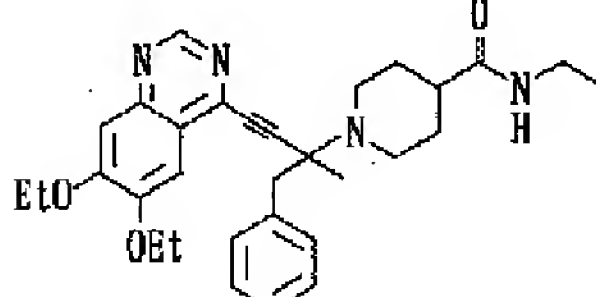
【 0 6 0 7 】

【 表 1 9 8 】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
9 6		3.0	1.4
9 7		101	>100
9 9		88	5.4
1 0 0		0.025	23.2
1 0 1		1.2	10.3

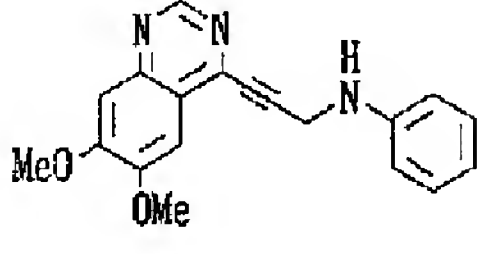
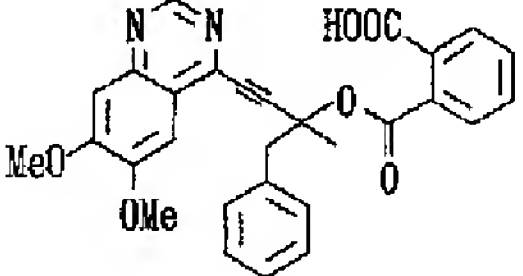
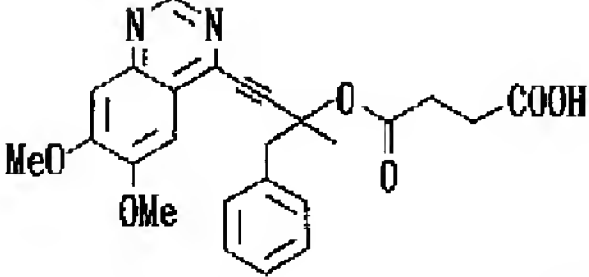
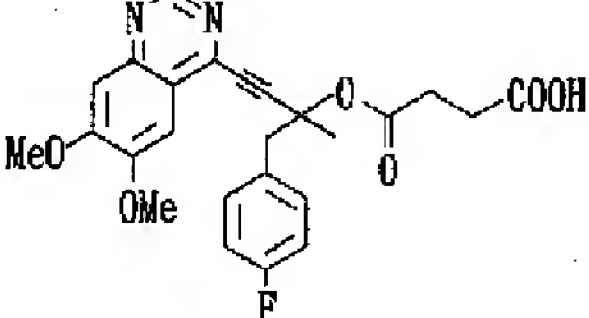
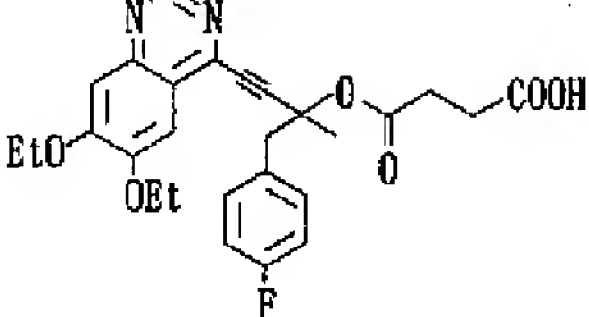
【0608】

【表199】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
1 0 2		0.0059	6.5
1 0 3		0.024	0.36
1 0 5		31	7.1
1 0 6		0.012	4.3
1 0 7		0.044	

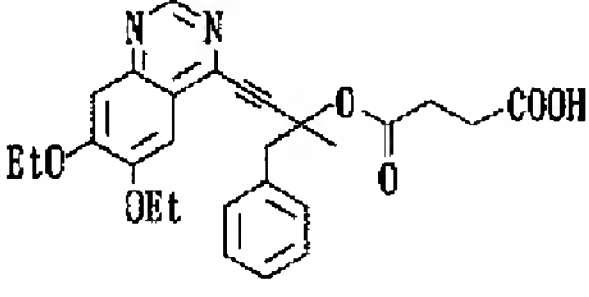
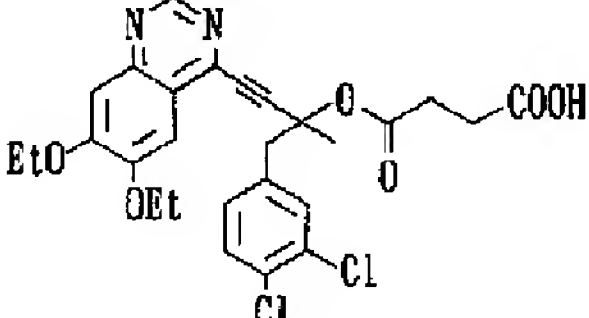
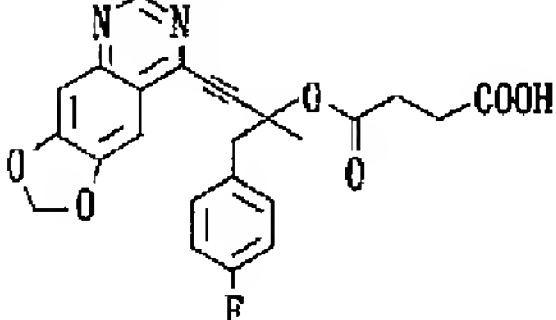
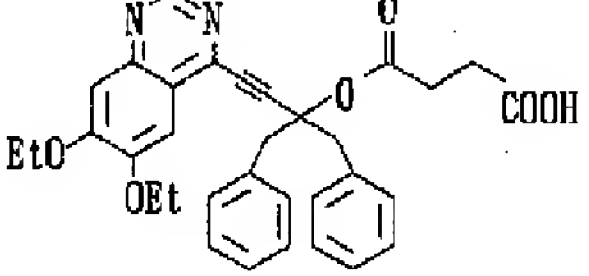
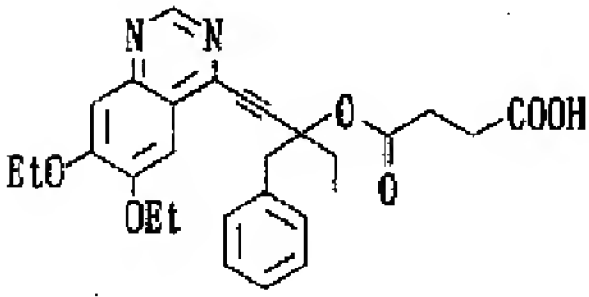
【0609】

【表200】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
1 0 8		10	
1 0 9		0.18	7.4
1 1 0		0.018	1.9
1 1 1		0.0074	1.8
1 1 3		0.0084	0.70

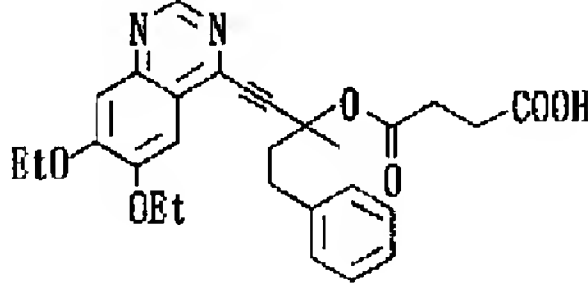
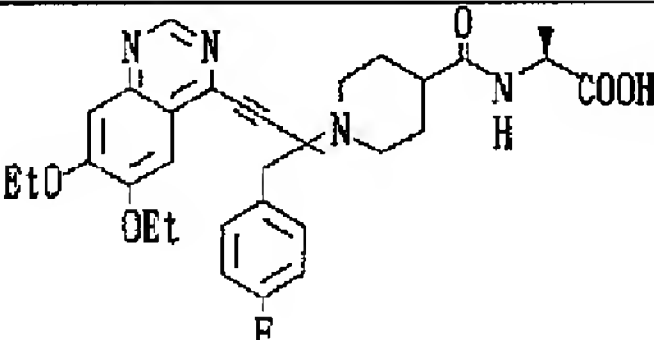
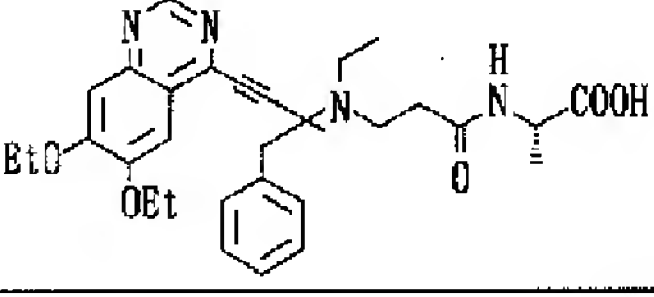
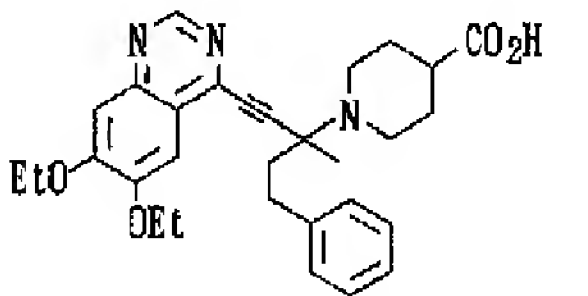
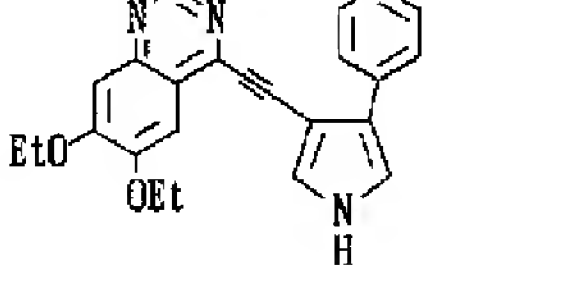
【 0 6 1 0 】

【表 2 0 1】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
1 1 5		0.0097	0.36
1 1 6		0.051	0.45
1 1 8		0.081	1.1
1 2 0		1.4	2.1
1 2 2		0.12	0.32

【 0 6 1 1 】

【表 2 0 2】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	Ce l l
1 2 4		0.074	0.6
1 2 5		0.011	~80
1 2 6		0.0093	45.4
1 2 9		1.7	0.62
1 3 2		0.14	0.45

【 0 6 1 2 】

【表 2 0 3】

实施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
1 3 4		0.76	26.4
1 3 5		>0.1 (T/C39%)	
1 3 6		2.1	3.9
1 3 7		0.24	0.09
1 3 8		0.042	

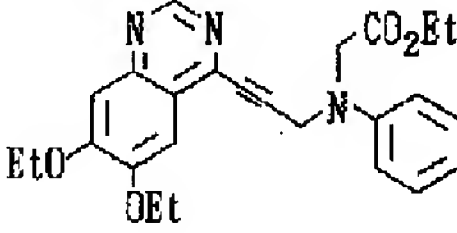
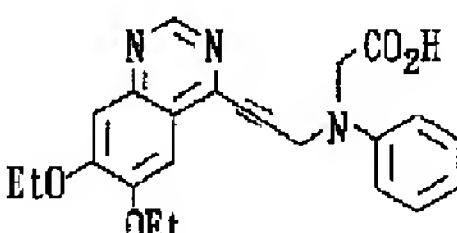
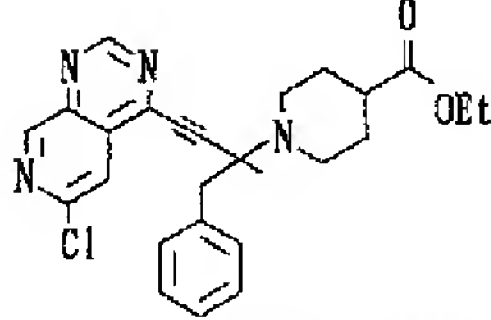
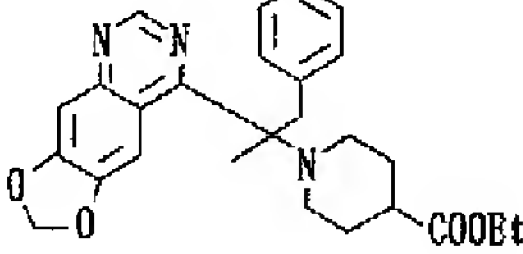
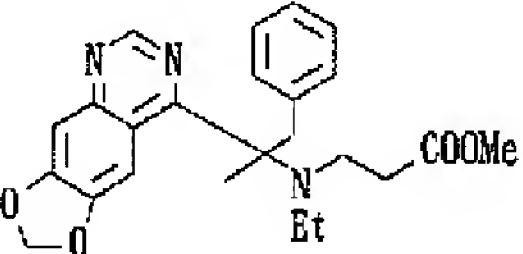
【 0 6 1 3 】

【 表 2 0 4 】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
1 3 9		0.032	2.8
1 4 0		0.028	1.8
1 4 1		0.035	12.2
1 4 2		0.032	10.0
1 4 4		0.012	0.7

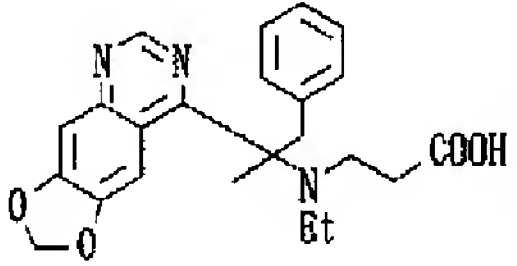
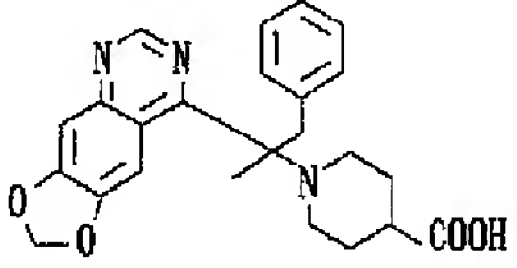
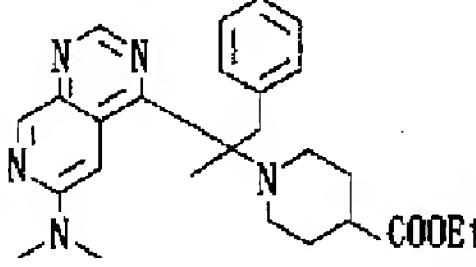
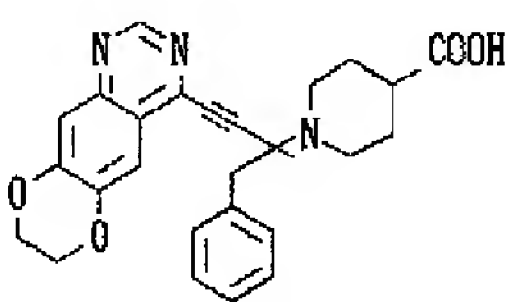
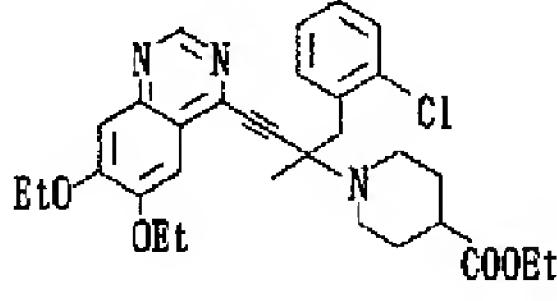
【 0 6 1 4 】

【表 2 0 5】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
1 4 5		1.6	1.7
1 4 6		>1	2.2
1 4 7		>1	1.7
1 4 8		0.42	2.1
1 4 9		0.017	7.8

【 0 6 1 5 】

【 表 2 0 6 】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
1 5 0		0.13	2.5
1 5 1		0.30	1.1
1 5 2		>0.1	2.8
1 5 3		0.18	
		~0.1 (T/C52%)	17.4

【 0 6 1 6 】

【発明の効果】 本発明のエチニルピリミジン誘導体は、強力なチロシンキナーゼ阻害活性及び癌細胞増殖抑制作用を有するので、制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害

剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤、または癌細胞増殖抑制薬として有用である。

【表 2 0 7 】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
		0.017	6.1
		0.057	4.4
		0.017	
		>1 (T/C96%)	1.3

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/52	A C B	A 6 1 K 31/52	A C B
31/535	A B C	31/535	A B C
C 0 7 D 239/42		C 0 7 D 239/42	Z
239/62		239/62	
239/78		239/78	
401/06	2 3 9	401/06	2 3 9
403/06	2 0 7	403/06	2 0 7
405/12	2 3 9	405/12	2 3 9
405/14	2 1 1	405/14	2 1 1
417/06	2 3 9	417/06	2 3 9
471/04	1 0 8	471/04	1 0 8 Z
	1 1 7		1 1 7 Z
473/00		473/00	
475/00		475/00	
487/04	1 4 4	487/04	1 4 4
	1 4 8		1 4 8
491/048		491/048	
491/056		491/056	
(72) 発明者 鈴木 毅		(72) 発明者 大矢 淳	
神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地		神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地	
三菱化学株式会社横浜総合研究所内		三菱化学株式会社横浜総合研究所内	

(72) 発明者 原 啓人
東京都千代田区丸の内二丁目 5 番 2 号 三
菱化学株式会社医薬カンパニー内